

ФГБОУ ВПО «САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н. Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

МАТИКЕНОВА АСЕЛЬ АСКАРОВНА

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ЧАСТИЧНО
ВОССТАНОВЛЕННЫХ АЗОЛОЦИКЛАНОПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 - органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор КРИВЕНЬКО А.П.

Саратов – 2015

Оглавление

Введение.....	5
1 Реакции частично гидрированных три(тетра)азолопиримидинов, - хиназолинов и (литературный обзор)	10
1.1. Окисление частично гидрированных азолопиримидинов, пиридинов.	10
1.1.1. Окисление азолодигидропиримидинов кислородом воздуха. 1.1.1.1 Синтез триазоло[1,5-a]пиримидинов	11
1.1.1.2 Окисление пиримидо[1,2-a]бензимидазолов. Синтез 3-окси-3,4-дигидропиримидо[1,2-a]бензимидазолов.	12
1.1.1.3 Окисление 6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидинов.....	14
1.1.2 Окисление азолопиримидинов под действием N-бромсукцинимид, Br ₂ /AcOH, SeO ₂ , MnO ₂	16
1.1.3 Окисление дигидропиридинов, -пиримидинов под действием NaNO ₂ /AcOH.....	17
1.1.4 Окисление конденсированных дигидропиридинов, -пиримидинов под действием хромового ангидрида.	18
1.1.5 Окисление дигидропиридинов под действием серы.	19
1.1.6 Окисление частично гидрированных триазоло[5,1-b]хиназолинов.....	20
1. 2. Алкилирование, ацилирование азолопиримидинов	26
1.3. Восстановление азолопиримидинов	31
1.4 Тетразоло-азидная таутомерия	33
1.5 Биологическая активность	36
Глава 2. Синтез, строение и свойства частично восстановленных азолоцикланопиримидинов(обсуждение результатов)	40
2.1. Синтез три(тетр)азолоцикланопиримидинов	40
2.1.1 Трехкомпонентный синтез триазолоцикланодигидропиримидинов	41

2.1.2 Синтез тетразолоцикланодигидропиримидинов	48
2.1.3 Трехкомпонентный синтез илидензамещенных три(тетр)азолоциклопентадигидропиримидинов	51
2.1.4 Двухкомпонентный синтез илидензамещенных три(тетр)азологексагидрохиназолинов	58
2.2 Реакции азолоцикланодигидропиримидинов.....	62
2.2.1 Алкилирование азолоцикланодигидропиримидинов.....	63
2.2.2. Окислительное дегидрирование азолоцикланодигидропиримидинов..	71
2.2.2.1 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланопиримидинов под действием серы.	72
2.2.2.1.1 Окислительное дегидрирование тетразологексагидрохиназолинов.	72
2.2.2.1.2 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланодигидропиримидинов.....	76
2.2.2.2 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланодигидропиримидинов под действием нитрита натрия в уксусной кислоте.....	80
2.2.2.3 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланопиримидинов под действием хромового ангидрида	82
2.2.2.4. Окислительное дегидрирование азологидрохиназолинов в среде NaOH-iPrOH.....	84
2.4. Практически значимые свойства полученных веществ.....	91
2.4.1.Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ.....	91
2.4.2. Бактериостатическая активность.....	96
2.4.3. Альгицидная активность	100

2.4.4 Цикланотетразолопиримидины, как ингибиторы коррозии стали марки Ст3.....	105
3. Экспериментальная часть.....	115
3.3 Синтез триазолоцикланопиримидинов.....	116
3.4 Синтез тетразолоцикланодигидропиримидинов	118
3.5 Синтез илидензамещенных три(тетр)азолоцикланопиримидинов	119
3.6 Алкилирование тетразолоцикланогидропиримидинов.....	123
Выводы.....	133
Список использованных источников	135
Приложение	148

Введение

Актуальность работы. Частично насыщенные азолопиримидины, -хиназолины являются гетероаналогами пуриновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, обладают различными видами фармакологической активности /1-8/, перспективны в качестве гербицидов /9-11/, ингибиторов коррозии цветных металлов /12-15/. Неослабевающее внимание исследователей к соединениям, включающим дигидропиримидиновое ядро, связан с их «редокс» возможностями; процесс ароматизации является моделью протекания метаболизма в биохимических системах живой клетки. Дискуссии о механизме этих процессов продолжаются до сих пор /16-19/. Степень насыщенности гетероцикла определяет особенности его геометрии, реакционную способность и практически полезные свойства /20, 21/.

Синтез три(тетр)азологидропиримидинов, -хиназолинов широко представлен в литературе /22-28/. Однако, их химические свойства, особенно представителей, аннелированных алициклическими фрагментами C_5 , C_7 , C_8 , до сих пор остаются мало изученными. Наличие нескольких реакционных центров открывает широкие возможности для их структурной модификации, поднимает проблему селективности реакций, изучения механизмов, влияния различных факторов на формирование продуктов, в том числе с различным типом сочленения колец, а также новых практически полезных веществ определяет актуальность и перспективность исследований в указанных направлениях.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского по теме «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов,

новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу» (№ госрегистрации 01201169641).

Цель работы. Синтез три(тетра)азолоцикланопиримидинов различной степени насыщенности с использованием реакций трехкомпонентной и двухкомпонентной конденсации, окислительного дегидрирования, алкилирования, выявление путей их образования, установление строения новых соединений, поиск направлений их возможного практического применения.

Задачи исследования:

- синтез азолоцикланодигидропиримидинов, различающихся типом азольного фрагмента (три-, тетразол), заместителем при атоме углерода гетеро- и алициклов, размером аннелированного алицикла (C_5 - C_8) с использованием реакций трех(двух)компонентной конденсации;
- модификация NH-незамещенных азагетеросистем посредством алкилирования, окислительного дегидрирования при варьировании окислителя, температурного режима, кислотности среды;
- установление строения вновь синтезированных веществ с помощью одно-, двумерной спектроскопии;
- выявление направлений возможного практического использования синтезированных соединений.

Научная новизна. Осуществлен синтез ранее неизвестных тетра- и триазолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_5 - C_8 , различной степени насыщенности, NH-незамещенных и содержащих заместители при C- и N-атомах в пиримидиновом фрагменте и алицикле. Выявлены закономерности и особенности реакций алкилирования и окислительного дегидрирования, их селективность, решены некоторые вопросы образования продуктов.

Экспериментально подтверждены схемы образования тетразолоцикланопиримидинов и их илидензамещенных путем выделения интермедиата и встречного синтеза.

Установлено, что особенностью трехкомпонентного синтеза триазолоцикланодигидропиримидинов, в отличие от тетразолосодержащих аналогов, является образование структурных изомеров с различным положением двойных связей, соотношение которых определяется размером алицикла.

Показана возможность использования методологии трехкомпонентного синтеза для получения илидензамещенных азолопиримидинов, аннелированных карбоциклом C_5 и их незамещенных по алициклическому фрагменту циклогексановых аналогов. Предложены обоснованные схемы реакции.

Осуществлен синтез ранее неизвестных N-метилзамещенных циклогекса(гепта,окта)дигидропиримидинов и установлено направление алкилирования в выбранных условиях.

Выявлены закономерности и особенности окислительного дегидрирования замещенных тетразолоцикланопиримидинов в зависимости от их строения и типа окислителя. Установлены преимущественность ароматизации дигидропиримидинового цикла, возможность полной ароматизации в системах с циклогексановым фрагментом. Выбраны предпочтительные окислители для азолоцикланопиримидинов в зависимости от их строения.

Изучены спектральные характеристики, строение синтезированных новых соединений с использованием методик одномерной ЯМР (1H , ^{13}C , NOE) и двумерной (HMBC, HSQC, COSY,) спектроскопии.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу три(тетр)азолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_5 - C_8 , содержащих заместители в пиримидиновом и алифатическом фрагментах, отличающихся положением двойных связей, типом сочленения колец и выявлению путей их образования;
- алкилированию тетразолодигидроцикланопиримидинов и селективности реакции;

- окислительному дегидрированию тетраолоциклано-дигидропиримидинов и выявлению зависимости направления реакций от размера алицикла, наличия и природы заместителей в пиримидиновом кольце и алицикле, от типа выбранного окислителя и условий;

- отнесение ключевых сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, NOE, HSQC к строению новых веществ;

- изучению бактериостатической, альгицидной, антикоррозионной активности синтезированных соединений.

Практическая значимость. Среди вновь синтезированных веществ выделены соединения:

- с бактериостатической активностью в отношении штамма бактерий *Escherichia coli XL-1* превышающей активность препаратов сравнения;

- обладающие заслуживающим внимания альгицидным действием в отношении зеленых микроводорослей *Dunaliella salina Teod*;

- проявляющие свойства ингибиторов коррозии стали марки Ст3 со средним защитным эффектом.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Всероссийских конференциях молодых учёных с международным участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2011, 2013), VII Международной Научно-практической конференции «Анализ научных достижений» (Украина, 2012), Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив» (Саратов, 2012), 5-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2013» (Воронеж, 2013), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013» (Москва, 2013), Международных научно-практических конференциях «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте» (Одесса, 2013, 2014), Третьей Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), IV

Всероссийской конференции с международным участием "Современные проблемы химической науки и фармации, посвященной 80-летию В.В. Базыльчика" (Чебоксары, 2015), Международной научной конференции «Проблемы и инновации» (Иваново, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 9 статей в сборниках научных трудов, 3 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста, включая введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводы, список использованных источников из 106 наименований, 17 таблиц, 12 рисунков. Приложение содержит 13 стр.

1. Реакции частично гидрированных три(тетра)азолопиримидинов, -хиназолинов и (литературный обзор)

Сведения о синтезе азолопиримидинов, -хиназолинов представлены ранее в обзорных статьях /1, 20-22/ и публикациях последних лет /23-25, 29-31, 37, 39, 47-49 /. Однако, свойства данного класса соединений, изучены несоизмеримо меньше.

В настоящем обзоре обобщены данные о реакциях азолопиримидинов,-хиназолинов, родственных систем (окисление, алкилирование, ацилирование, изомеризация).

1.1. Окисление частично гидрированных азолопиримидинов, - пиридинов.

Неослабевающее внимание химиков к дигидропиримидинам, -пиридинам связан не только с их биологической важностью, но и с «редокс» возможностями. Процесс ароматизации 1,4-дигидропиридинов, -пиримидинов является моделью протекания метаболизма в биохимических системах живой клетки. Закономерности окислительно-восстановительных превращений, связанные с переносом гидрид-иона с участием никотинамидадениндинуклеотидов и их фосфатов ($\text{NADH} - \text{NAD}$), являются основой важнейших процессов живой природы, поэтому дискуссии об их механизме не стихают уже несколько десятилетий /16-19/. Продолжается обсуждение /19/ условий реализации одностадийного (синхронного) и ступенчатого одноэлектронного (SET) механизмов отщепления гидридно-подвижного водорода в ходе окисления.

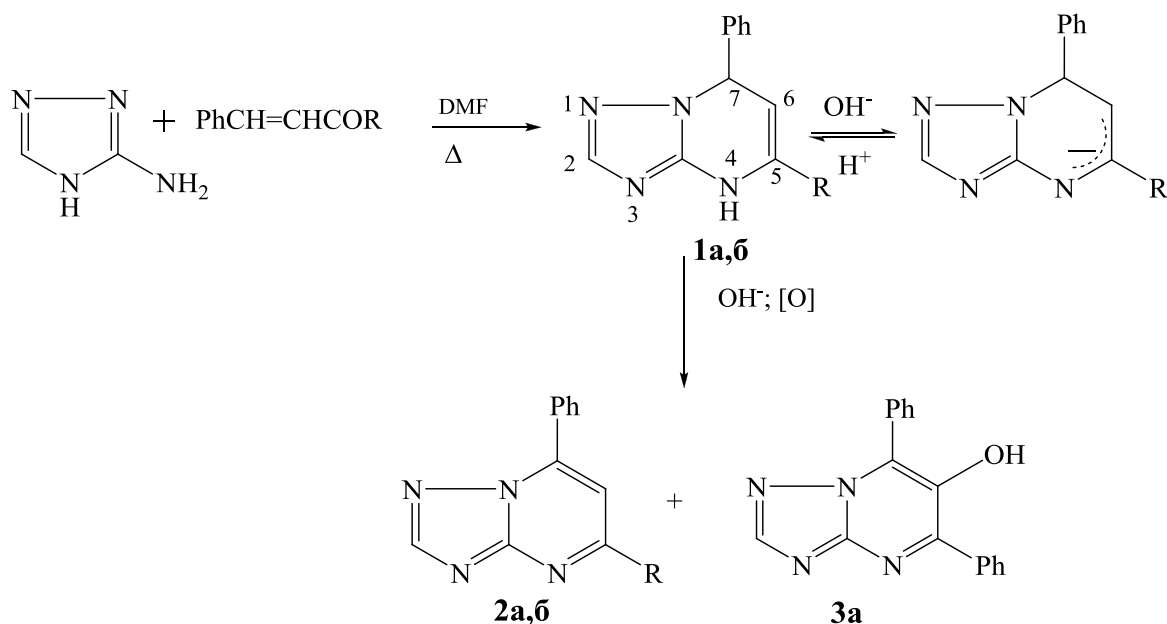
К настоящему времени, окисление 1,4-дигидропиридинов достаточно хорошо изучено, окисление частично восстановленных азолопиримидинов, -хиназолинов, представлено несоизмеримо меньшим числом публикаций.

Традиционными окислителями для соединений указанного типа являются кислород воздуха в ДМСО /37/, спиртовых растворах щелочи /38-40/, ацетоне /41/, N-бромсукцинимид, Br₂/AcOH, SeO₂ /33, 42-47, 48, 49/, NaNO₂/AcOH /29-31/, CrO₃/AcOH /50-54/, S /55,56/.

1.1.1. Окисление азолодигидропиримидинов кислородом воздуха.

1.1.1.1 Синтез триазоло[1,5-а]пиримидинов

Использование кислорода воздуха в качестве окислителя азолопиримидинов в экологическом и экономическом аспектах является, безусловно, предпочтительным. Окисление кислородом воздуха в ряду тетраолопиримидинов изучено на примере 5,7-дифенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина (**16**) и его 5-метилгомолога **1a**, полученных конденсацией 3-амино-1,2,4-триазола с соответствующим α,β-непредельными кетонами /37/.



R= Ph (**1-3 a**); CH₃ (**1,2b**)

При выдерживании на воздухе субстратов **1a,b** в спиртовых растворах КОН протекает ионизация, что отражается появлением в УФ спектрах полос с λ_{max} 341 и 307 нм, исчезающих при нейтрализации.

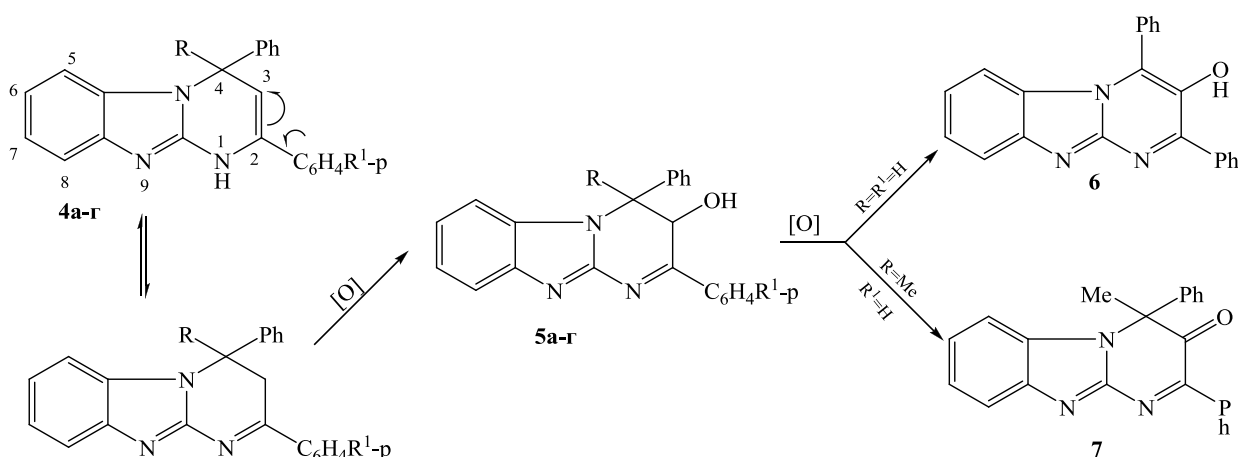
В случае 5-фенилзамещенного субстрата **1a**, наряду с триазоло[1,5-а]пиримидином **2a**, выделен 6-окси-5,7-дифенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (**3a**). Последний идентифицирован по наличию в масс-спектре

пика молекулярного иона с m/z 288, (свидетельствующего об увеличении молекулярной массы на 14 ед.). В ЯМР ^1H спектре присутствуют уширенный синглет ОН протона, в ИК-спектре полосы валентных колебаний ОН-группы (ν_{OH} 3513 cm^{-1}).

Образование гидроксированных азолопиримидинов в тех же условиях наблюдалось и при окислении пиримидо[1,2-а]бензимидазолов **4а-г**.

1.1.1.2 Окисление пиримидо[1,2-а]бензимидазолов. Синтез 3-окси-3,4-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов.

Нагревание дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов **4а-г** в спиртовых растворах КОН приводит к образованию 3-окси-3,4-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов **5а-г** [38].

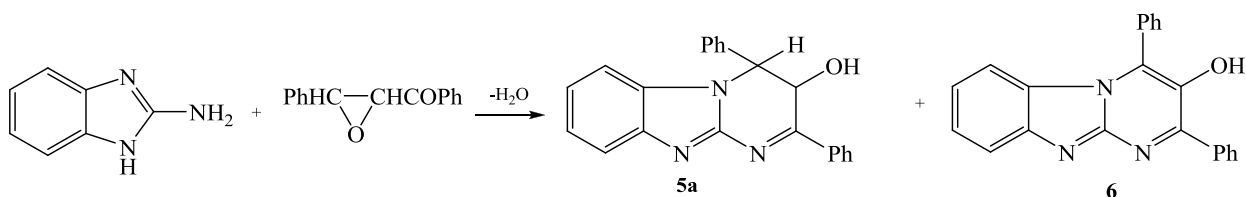


В щелочной среде имеет место прототропная таутомерия (енамин-иминная) и окислению подвергается иминный таутомер по аллильному положению с образованием гидроксированных пиримидинов.

Наличие вторичной спиртовой группы в соединениях **5а-в** предполагало возможность их легкой дегидратации. Однако 3-окси-2,4-дифенил-3,4-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазол (**5а**) оставался

неизменным при кипячении его растворов в ДМФА или спирте с добавками кислот HCl , ZnCl_2 или *p*-толуолсульфокислоты в инертной атмосфере. Нагревание же этих растворов при доступе воздуха приводило к окислительному дегидрированию с образованием 3-окси-2,4-дифенилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазола (**6**), вероятно, больший по стерическому объему заместитель препятствует окислению метинового протона. Особенно легко этот процесс протекал в спиртовых растворах KOH , что может быть связано с частичной ионизацией соединения **5a**. В 4-метил-2,4-дифенилпиримидо[1,2-*a*]бензимидазоле **5г**, ароматизация которого невозможна из-за наличия в положении 4 геминальных заместителей, в этих условиях (спиртовая щелочь) окислению подвергалась спиртовая группа до карбонильной с образованием 3-оксопиримидо[1,2-*a*]бензимидазол **7**.

Встречный синтез 3-окси-3,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **5a**, **6** осуществлен конденсацией 2-аминобензимидазола с эпоксикетоном /38/. Более жесткие условия (кипячение в ДМФА) способствовали дегидрированию соединения **5a** в его изолог **6**, явившийся основным продуктом.



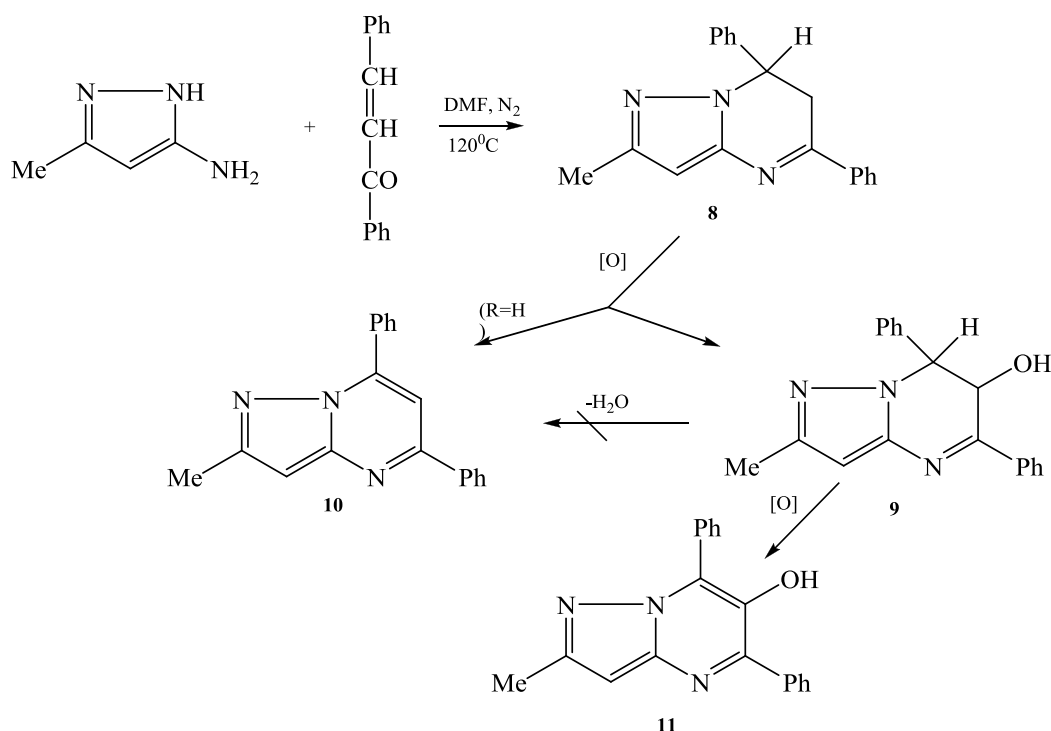
В ИК-спектрах соединений **5-7** в таблетках KBr присутствовали валентные колебания связей $\text{C}=\text{N}$ ($1604\text{--}1615\text{ см}^{-1}$), а для 3-оксопиримидо[1,2-*a*]бензимидазола **7** – $\text{C}=\text{O}$ (1681 см^{-1}), в растворе в CCl_4 идентифицировались полосы OH -группы ($3560\text{--}3569\text{ см}^{-1}$). На основе этих данных авторами сделаны выводы в пользу 3,4-дигидроструктуры 3-оксопиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **5a-г**. Наличие в последних двух хиральных центров предполагает возможность образования при их синтезе различных пространственных изомеров или их смесей. Спектры ЯМР ^1H

этих веществ характеризовали индивидуальные соединения, при этом не проявилось спин-спиновое взаимодействие протонов H^3 и H^4 . Это связано с близким к 90° значением торсионного угла $H-C-C-H$ в преобладающей конформации 3-оксипиримидо[1,2-а]бензимидазолов **5а-в**. Такая взаимная ориентация протонов H^3 и H^4 возможна лишь в транс-изомерах с диаксиальной ориентацией заместителей в положениях 3 и 4.

Образование гидроксильированных азолопиримидиновых систем наблюдалось и при взаимодействии пиразола с халконом.

1.1.1.3 Окисление пиразоло[1,5-а]-6,7-дигидропиримидинов

При взаимодействии 5-амино-3-метилпиразола с халконом, наряду с дигидропиразолопиримидином **8**, наблюдалось образование 6-оксипиразолопиримидинов **9**, **11** /39/. Окисления удалось избежать, в инертной атмосфере и предварительно обескислороженном растворителе. Полученный в этих условиях 5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин (**8**) был окислен при пропускании кислорода через его раствор в ацетоне с образованием продуктов окисления (6-окси-5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина **9**) и окислительного дегидрирования (дифенилпиризалопиримидинов **10**, **11**).



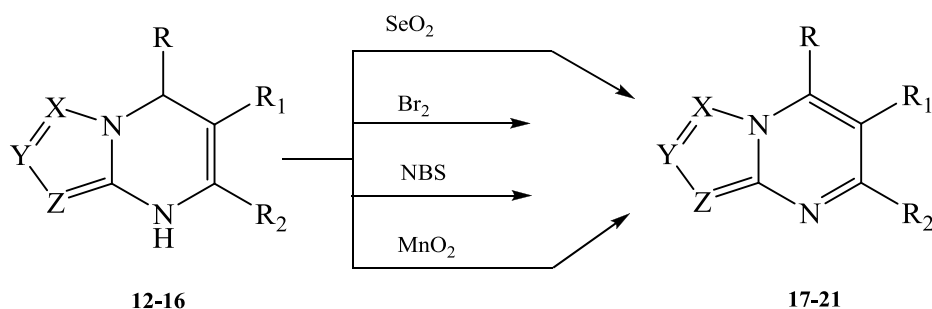
Из масс-спектров соединений **8** и **9** следует, что превращение 5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина (**8**) в оксипроизводное **9** сопровождается увеличением молекулярной массы на 18 единиц (молекулярные ионы с m/z 287 и 303 соответственно), что указывает на появление атома кислорода. В спектре ЯМР ^1H последнего присутствуют сигналы группы $\text{CH}-\text{CHON}$, причем сигнал H^6 дополнительно расщеплен в результате взаимодействия с одним из ароматических протонов (КССВ – 16.9 Гц). Спин-спиновое взаимодействие вицинальных протонов H^6 и H^7 не проявляется. Отсутствие дополнительного удвоения однотипных сигналов указывает на то, что окисление 5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина (**8**) приводит к образованию одного из возможных диастереомеров.

Строение соединения **9** предполагает возможность его легкой дегидратации в соответствующее гетероароматическое производное. Однако при нагревании его в растворе спиртовой щелочи в условиях свободного доступа воздуха образуется 6-окси-5,7-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (**11**). Вероятно, геометрия фрагмента $\text{CH}-\text{CON}$ (близкой к цисоидной) дигидропиримидинового цикла не способствует дегидратации.

Таким образом, окисление азолодигидропиримидинов протекает легко в щелочных растворах при свободном доступе кислорода воздуха и приводит к образованию смеси дегидрированного и гидроксильированного азолопиримидинов.

1.1.2 Окисление азолопиримидинов под действием N-бромсукцинимид, Br_2/AcOH , SeO_2 , MnO_2 .

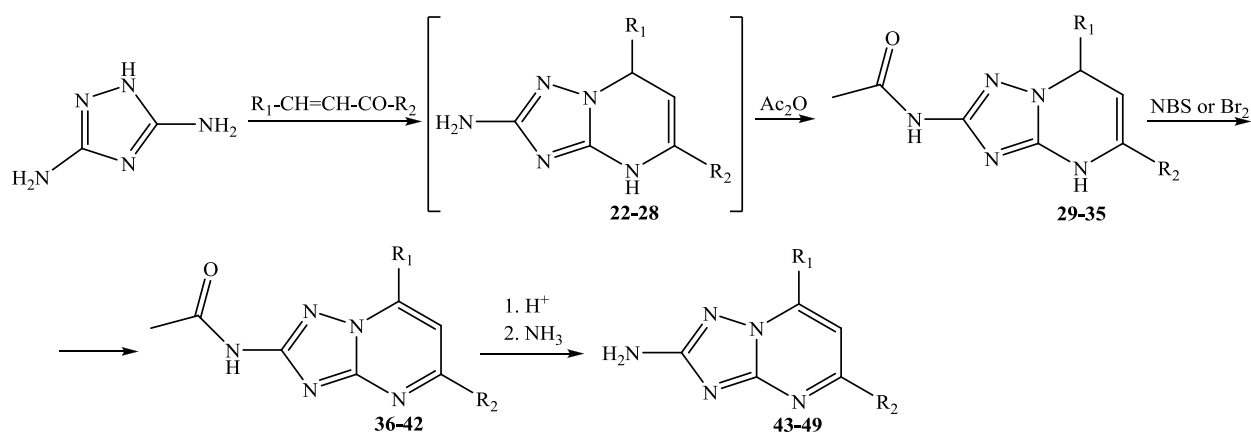
Ароматизация пиразоло-, три-, тетразолодигидропиримидинов протекает под действием N-бромсукцинимид (NBS), Br_2/AcOH , SeO_2 , MnO_2 /42-49/ в одном направлении с образованием азолопиримидинов вне зависимости от типа азольного фрагмента.



$\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=-\text{CR}_3$, $\text{Z}=\text{CH}$ (**12,17**); $\text{X}=\text{CH}$, $\text{Y}=-\text{CR}_3$, $\text{Z}=\text{N}$ (**13,18**); $\text{X}=\text{Z}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{CH}$ (**14,19**); $\text{X}=\text{Y}=\text{Z}=\text{N}$ (**15,20**); $\text{X}, \text{Y}=\text{o-C}_6\text{H}_4$, $\text{Z}=\text{N}$ (**16,21**); $\text{R}, \text{R}_1=\text{H}$, Alk, Ar; $\text{R}_2=\text{Alk}$, Ar; $\text{R}_3=\text{H}$, Alk, Ar

При действии диоксида селена происходит частичное осмоление, что делает его неудобным окислителем для азолодигидропиримидинов. Окисление N-бромсукцинимидом, и диоксидом марганца в растворе метанола, делает процесс неэкологичным. Наиболее приемлемым окислителем для азолодигидропиримидинов **12-16** является Br_2 , позволяющий проводить реакцию в мягких условиях с хорошими выходами (62-90%).

При окислении 2-амино-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов **22-28** бромом и N-бромсукцинимидом /33/ с целью сохранения аминогруппы, использована ацетильная защита.

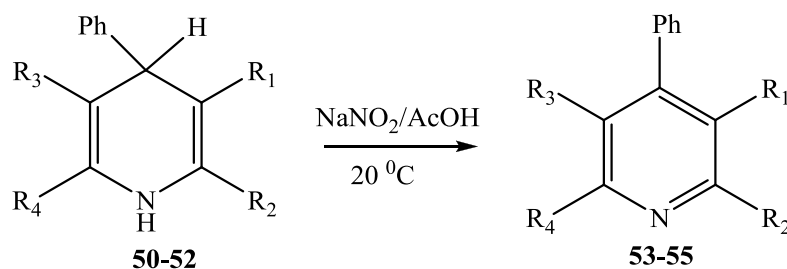


$R_1=\text{Ph}$, $R_2=\text{Me}$ (**22,29,36,43**); $R_1=n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{Ph}$ (**23,30,37,44**); $R_1=\text{Ph}$, $R_2=n\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (**24,31,38,45**); $R_1=n\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{Ph}$ (**25,32,39,46**); $R_1=\text{Ph}$, $R_2=n\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**26,33,40,47**); $R_1=n\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{Ph}$ (**27,34,41,48**); $R_1=R_2=n\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**28,35,42,49**)

При окислении очень важно поддерживать заданную температуру и стехиометрическое соотношение реагентов. Повышение температуры или избыток окислителя приводит к образованию трудноотделимых примесей, которые, согласно данным масс-спектрометрии, являются продуктами бромирования соединений **36-42**. Целевые 2-амино-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины **43-49** получают кислотным гидролизом ацетилпроизводных с почти количественными выходами.

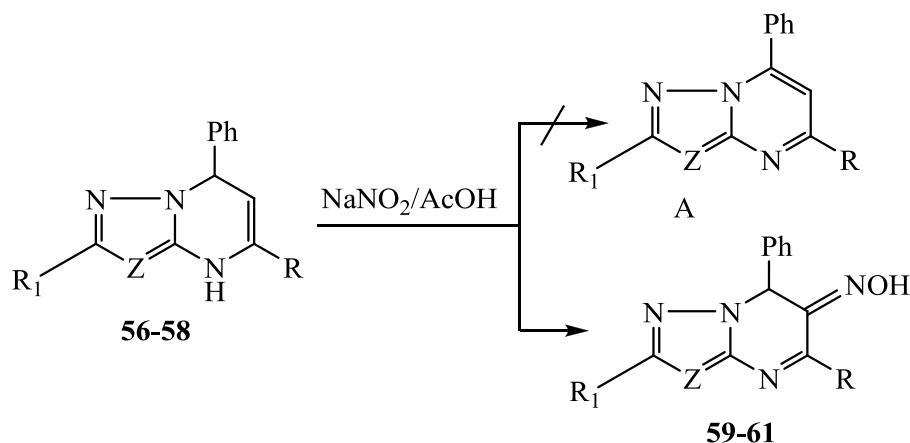
1.1.3 Окисление дигидропиридинов, -пиримидинов под действием $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$

Одним из способов ароматизации дигидропиримидинов является окисление под действием нитрита натрия в растворе уксусной кислоты /50, 51, 57/, позволяющее получать соответствующие пиридины **53-55** с количественными выходами (85-90%).



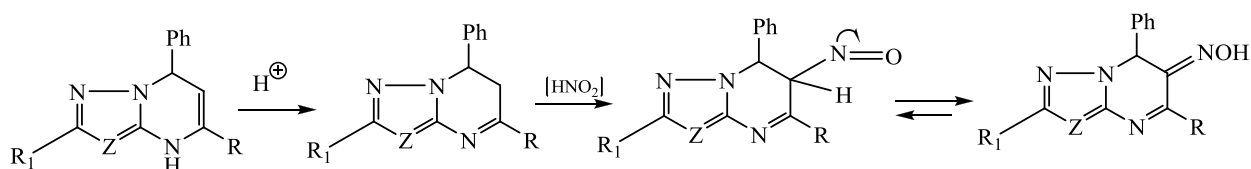
$R_1=\text{CN}$, $R_2=\text{SCH}_3$, $R_3=\text{H}$, $R_4=\text{Ph}$ (**50,53**); $R_1=\text{CN}$, $R_2=\text{SC}_2\text{H}_5$, $R_3=\text{H}$, $R_4=\text{Ph}$ (**51,54**);
 $R_1=R_3=\text{CSOC}_2\text{H}_5$, $R_3=R_4=\text{H}$ (**52,55**)

Та же самая методика была применена для окисления азолодигидропиримидинов **56-58** /39, 43/. Однако, в выбранных условиях, вместо ожидаемых продуктов ароматизации **A**, были получены 6-оксииминоазоло[1,5-а]дигидропиримидины **59-61**.



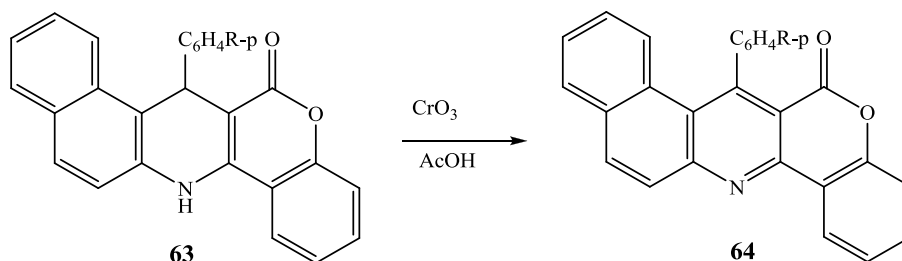
R=Ph, R₁=H, Z=N (**56,59**); R=Me, R₁=H, Z=N (**57,60**); R=Ph, R₁=Me, Z=CH (**58,61**)

На наш взгляд схема образования последних включает стадию изомеризации (енамин – имин), последующее нитрозирование аллильного центра и нитрозооксимную таутомерию.



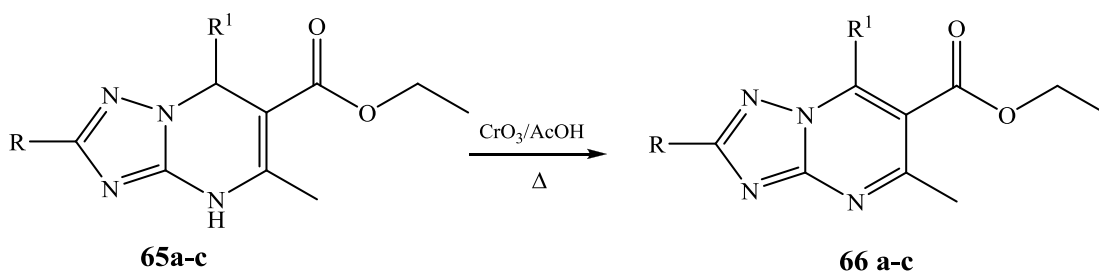
1.1.4 Окисление конденсированных дигидропиридинов, -пиримидинов под действием хромового ангидрида.

Как и нитрит натрия, хромовый ангидрид используют в качестве окислителя в виде раствора в уксусной кислоте. Так, дигидропиридины **62** под действием CrO₃ претерпевают ароматизацию с образованием соответствующих пиридинов **63** с выходами 70-79%/53, 54/.



R=OMe, Cl, Br

Аналогично протекает окисление дигидропиримидинов **65 a-c** триоксидом хрома в уксусной кислоте, что приводит к 2-R-5-метил-6-карбоэтокси-7-R¹-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам **66 a-c**.



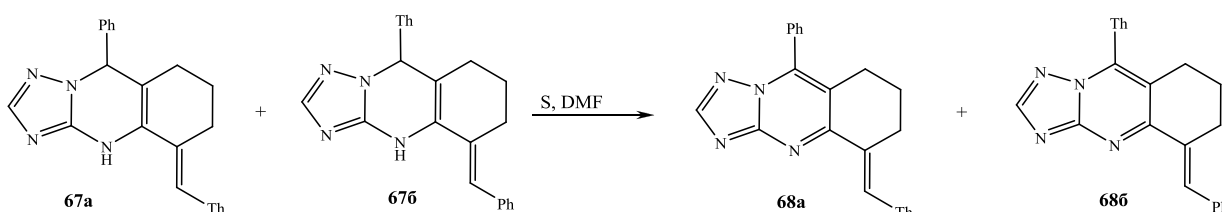
50-57%

R=H (**65a-c**, **66a-c**), Me (**65d,e**, **66 d,e**), R¹=Ph (**65a,d**, **66a,d**), 4-MeOC₆H₄ (**66 b,e**), 4-ClC₆H₄ (**66c**)

Строение последних подтверждено данными масс-спектрометрии и ЯМР ¹H-спектров. ЯМР ¹H спектры характеризуются отсутствием NH- и CH-протонов дигидропиримидинового цикла, а их масс-спектры содержат пики молекулярного иона /52/.

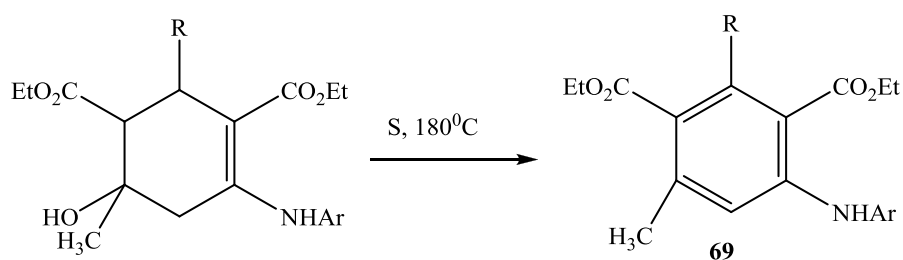
1.1.5 Окисление дигидропиридинов под действием серы.

В качестве окислителя элементарная сера применялась для ароматизации смеси изомеров илидензамещенных гексагидротриазолохиназолинов **67a,б** (кипение в растворе ДМФА). При этом получены продукты ароматизации пиримидинового фрагмента – тетрагидротриазолохиназолины (**68a,б**) с высоким суммарным выходом (87%) /55/.



В ЯМР ^1H спектрах соединений **68a,б** отсутствуют сигналы протонов NH-группы и H^9 , находящиеся в спектрах исходных хиназолинов.

Элементарная сера позволяет проводить окислительное дегидрирование не только гетероколец, но и алицикла. Авторами /56/ осуществлен синтез полизамещенных дифениламинов путем дегидрирования гидроксициклогексенилариламинов. Реакция проводилась сплавлением субстрата с серой (180°C , соотношение субстрат реагент 1:10). Выход целевых продуктов – вторичных ароматических аминов составил 45-63%.

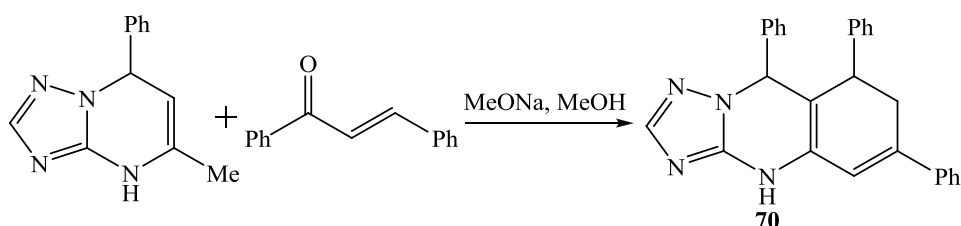


R, Ar=Ph, $4\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $4\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

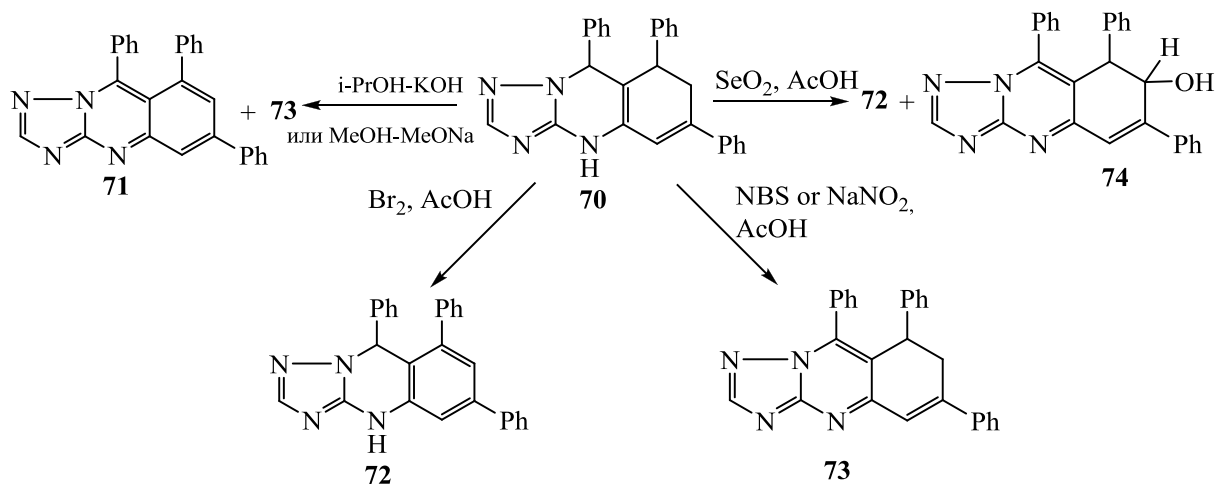
Окисление субстратов, содержащих нитрогруппу в арильных заместителях приводят к осмолению реакционной смеси, вероятно, вследствие жестких условий реакций, и побочных процессов окисления, которым способствует нитрогруппа.

1.1.6. Окисление частично гидрированных триазоло[5,1-b]хиназолинов.

Окисление азологидрохиназолинов изучено мало, в отличие от азолопиримидинов и представлено в литературе единичными примерами /40, 44/. Окисление описано на примере 5,6,8-трифенил-5,6,7,10-тетрагидро[1,2,4]триазолохиназолина **70**, который получают кратковременным кипячением (5-7 мин) эквимольных количеств 5-метил-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина и 1,3-дифенилпроп-1-ен-3-она в среде метанола в присутствии метилата натрия /40/.



В среде $i\text{-PrOH-KOH}$ окисление протекает с участием циклогексадиенового и пиримидинового колец и образованием смеси продуктов ароматизации карбо- и гетерокольца **71** и **73**. Аналогичный результат получен при кипячении (1.5-2ч.) в условиях свободного доступа кислорода воздуха в метаноле в присутствии метилата натрия.



Использование различных окислителей позволяет осуществлять избирательное окисление.

Так, под действием NBS в спирте или NaNO_2 в среде уксусной кислоты протекает ароматизация только пиримидинового фрагмента с образованием дигидротриазолохиназолина **73**. При действии брома в уксусной кислоте ароматизации подвергается циклогексадиеновое кольцо с образованием соединения **72**. При использовании SeO_2 в растворе уксусной кислоты, наряду с продуктами полной ароматизации (**71**), зафиксировано образование 6,8,9-трифенил-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин-7-ола (**74**). В масс-спектре последнего отмечен пик молекулярного иона с m/z 416, свидетельствующий о том, что в процессе формирования рассматриваемого соединения его масса увеличивается на 14 единиц. В спектре ЯМР ^1H соединения **74** наряду с синглетом протона Н-2 и мультиплетом ароматических протонов наблюдаются дублет и дублет дублетов протонов Н⁷ и Н⁸, а также дублет ОН протона, исчезающий при дейтерообмене с CD_3OD . Дополнительное расщепление сигнала протона Н-7 ($^3J = 2,0$ Гц) обусловлено взаимодействием с геминальной ОН-группой.

Однозначный ответ о строении соединения **74** получен на основании рентгеноструктурного исследования (рис. 1.1.6.1).

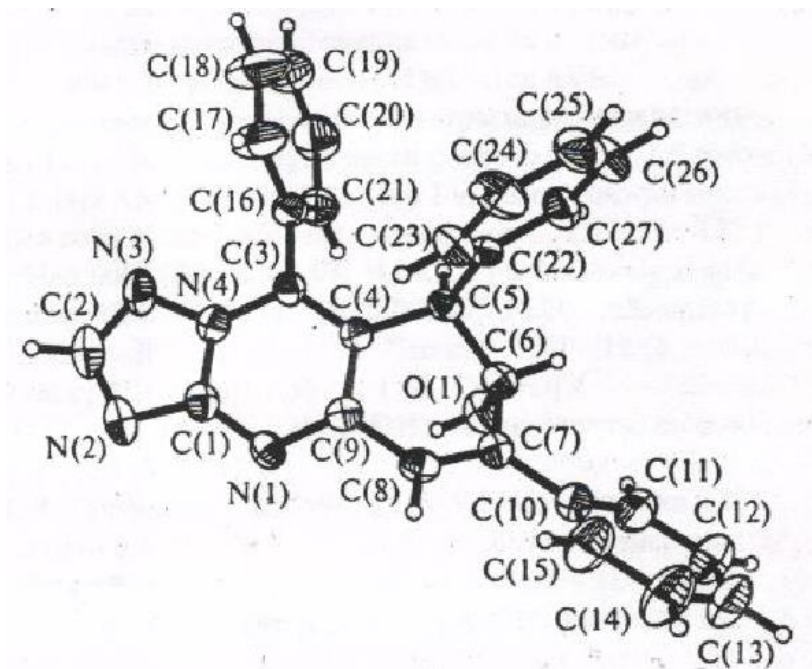
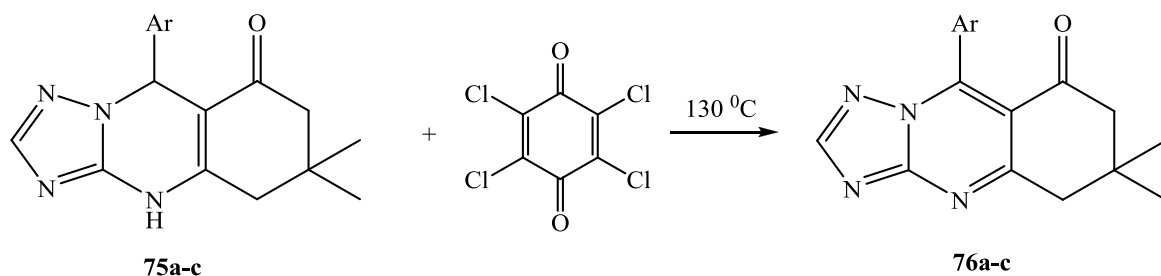


Рис. 1.1.6.1. Структура 6,8,9-трифенил-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*] хиназолин-7-ола (**74**).

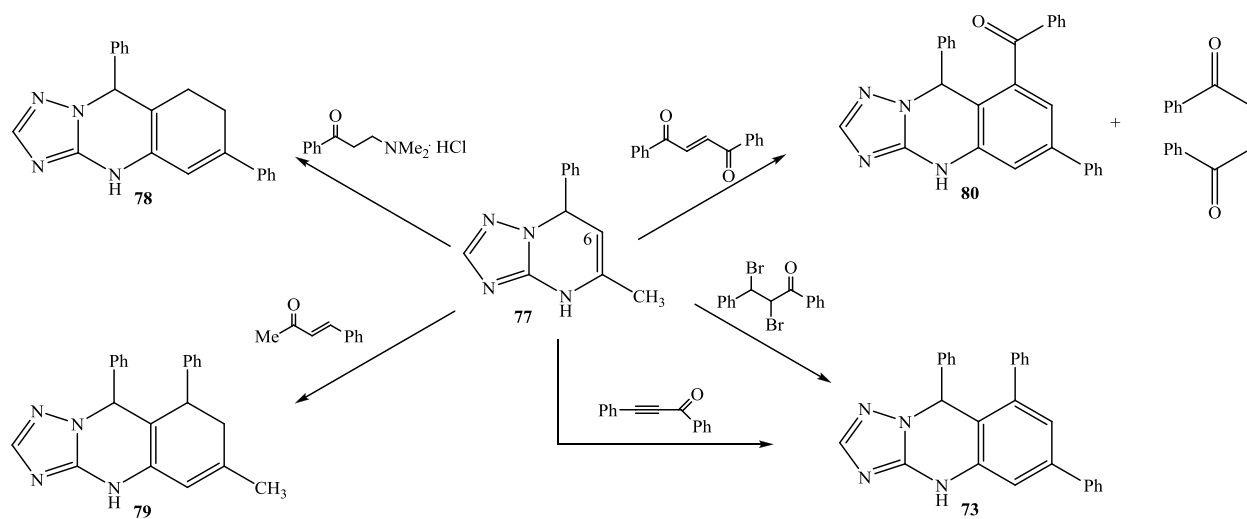
В структуре **74** триазолопиримидиновый бицикл планарен с точностью до 0,01 Å. Циклогексадиеновое кольцо находится в конформации искаженной софы. Отклонения атомов C(6) и C(7) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0,83 и 0,37 Å соответственно. Заместители при атомах C(5) и C(6) имеют транс-диаксиальную ориентацию (торсионные углы C(9)-C(4)-C(5)-C(22), 88,4°, C(4)-C(5)-C(6)-O(1), 73,3°). В кристалле молекулы образуют димеры за счет межмолекулярной водородной связи H(10)...N(1), 2,20 Å, O-H...N, 171,5°.

Для окисления 9-арил-6,6-диметил-4,5,6,7,9-пентагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)онов **75a-c** применен хлоранил (2,3,5,6-тетрахлоро-1,4-бензохинон) в хлорбензоле [68]. С хорошими выходами (72-80%) выделены продукты ароматизации пиримидинового фрагмента – триазолохиназолины **76 a-c**.



Ar=4-OMe-C₆H₄- (a), 2-OMe-C₆H₄- (b), 4-CH₃-C₆H₄-(c)

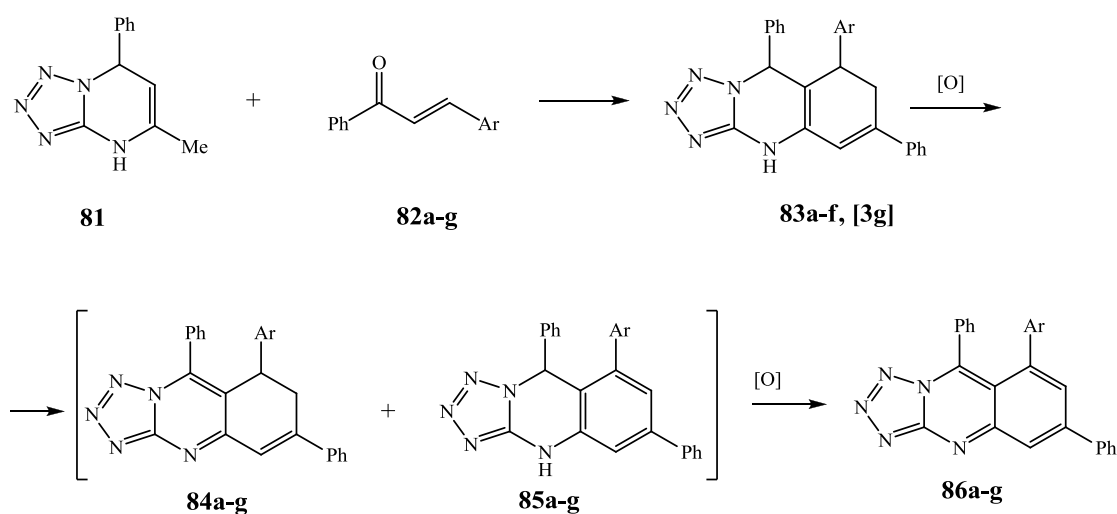
Получение триазолохиназолинов ароматизованных по карбоциклу с сохранением дигидропиримидинового фрагмента возможно не только под действием Br₂/AcOH, но и при циклоконденсации дигидротриазолопиримидина **77** с 1,3-бинуклеофилами в среде MeOH в присутствии MeONa [40]. Так, 5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин (**77**) с гидроклоридом основания Манниха и бензилиденацетоном дает тетрагидротриазолохиназолины **78** и **79**. В то же время в аналогичных условиях реакции азолоазина **77** с дибензоилэтиленом, 2,3-дибром-1,3-дифенилпропан-1-оном и 1,3-дифенилпропин-1-оном приводят к дигидропроизводным **80** и **73**.



Следует отметить, что в циклоконденсации с участием дибензоилэтлена, наряду с триазолохиназолином **80**, выделен дибензоилэтан. Образование одного и того же продукта **73** при взаимодействии азолоазина **77** как с дибромпроизводным, так и с

пропиноном объясняется, вероятно, тем, что процессу циклизации предшествует дегидробромирование 2,3-дибром-1,3-дифенилпропан-1-она в пропинон в основной среде.

В этих же условиях (кипение компонентов в MeOH в присутствии метилата натрия) осуществлялась конденсация тетразолодигидропиримидина **81** с халконами **82**, однако, в данном случае реакция привела к образованию трудно идентифицируемой смеси продуктов, частичному осмолению реакционной смеси /58/. Такой результат авторы связывают с более высокой π -акцепторностью тетразольного цикла, что способствует протеканию побочных окислительных процессов. Для получения тетрагидрохиназолинов **83a-e** с умеренными и хорошими выходами наиболее оптимальным явилось нагревание (30-40⁰C) раствора тетразолодигидропиримидина **81** и α,β -непредельных кетонов в MeOH при катализе метилатом натрия. Но и в этих условиях в качестве второго продукта, образующегося в заметных количествах, выделялись полностью ароматизованные соединения **86a-f**. Содержание тетразолотетрагидрохиназолинов существенно возросло при проведении синтезов в инертной атмосфере (аргон) с предварительным обескислороживанием растворителя.

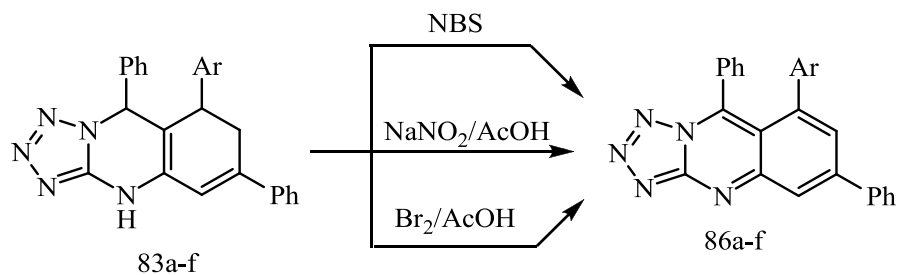


Ar = 4-RC₆H₄, R=H (**a**), Me (**c**), NMe₂ (**d**), Cl(**e**), Br (**f**), NO₂ (**g**)

Важную роль в реакции играет электронный характер заместителя в халконовой компоненте. Так, введение электронодонорных заместителей увеличивает содержание тетрагидрохиназолинов (соотношения продуктов **83:84** \approx 9:1). Наличие электроноакцепторных заместителей Cl или Br (**82e** и **82f**) способствует увеличению содержания продукта полной ароматизации (1:4). А в случае α,β -непредельных кетона **82g**, содержащего нитрогруппу, был выделен только ароматизованный тетразолохиназолин **86g** (даже в атмосфере аргона). С усилением электроноакцепторных свойств заместителя R возрастает скорость окислительного дегидрирования, а также выход ароматизованных соединений **86** и одновременно уменьшается выход тетрагидрохиназолинов **83**. Соотношения продуктов **83** и **86** установлено на основании спектров ЯМР ^1H (при наличии характеристичных сигналов) и данных жидкостной хроматографии. Однако авторы не объясняют причину влияния электронных факторов на протекание реакции, мы не можем сделать какие-либо выводы, т.к. не предложена схема реакции, и не располагаем достаточными экспериментальными данными.

Продукты **83** и **86** разделяли дробной кристаллизацией из ацетона, 2-пропанола или их смеси (1:1) в инертной атмосфере. Наличие промежуточных продуктов частичной ароматизации **84** и **85** подтверждено данными хромато-масс-спектрометрии выпадающих из реакционной смеси осадков.

Азолотетрагидрохиназолины под действием N-бромсукцинимиды (нитрита натрия или брома в уксусной кислоте) претерпевают исчерпывающую ароматизацию с образованием продуктов **86a-f**.



Ar = 4-RC₆H₄, R=H (**a**), Me (**c**), NMe₂ (**d**), Cl(**e**), Br (**f**), NO₂ (**g**)

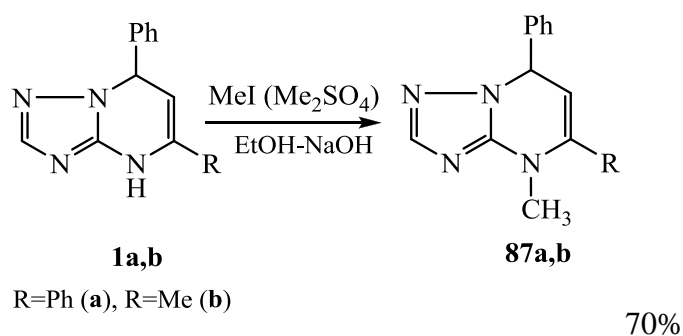
В масс-спектрах наблюдается пик молекулярного иона. В спектрах ЯМР ^1H все сигналы находятся в области резонанса ароматических протонов.

Таким образом, набор агентов для окисления азолопиримидинов, -хиназолинов достаточно широк. Варьируя условия реакции и природу окислителя можно получить азолопиримидины, -хиназолины различного строения и степени насыщенности. Однако, в литературе крайне редки сведения об окислении тетразологидрохиназолинов, а также отсутствуют сведения об алкилировании тетразолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C_{5-8} .

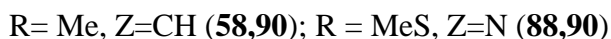
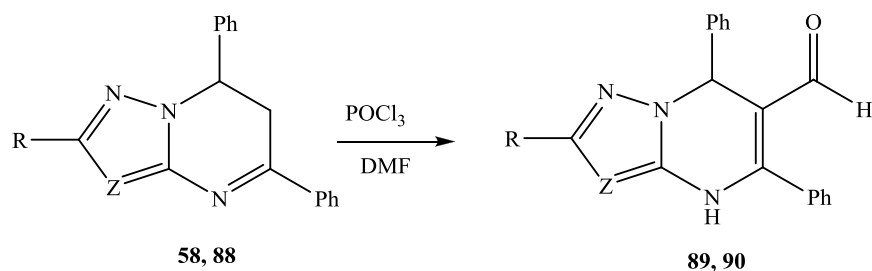
1. 2. Алкилирование, ацилирование азолопиримидинов

Три(тетр)азолопиримидины содержат несколько нуклеофильных центров, способных воспринимать атаки электрофильных реагентов с образованием продуктов ацилирования и алкилирования.

Метилирование триазоло-4,7-дигидропиримидинов **1a,b** протекает в среде спиртовой щелочи под действием йодистого метила или диметилсульфата по атому N(4) /39/.

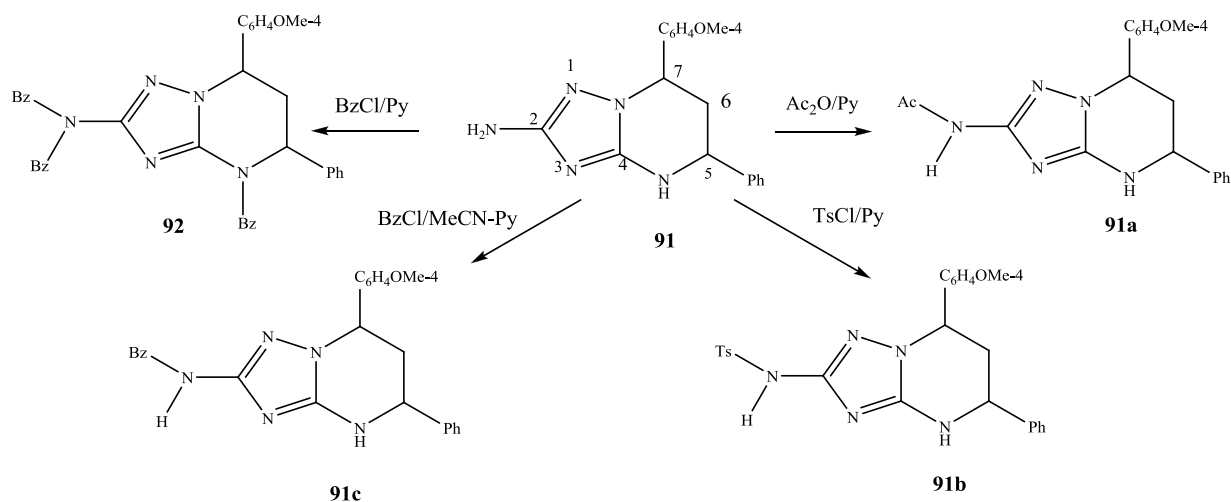


Формилирование 6,7-дигидроазолопиримидинов **58**, **88** по Вильсмайеру приводит к образованию альдегида **89**, **90**, строение которых установлено методами ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии /45, 59/.



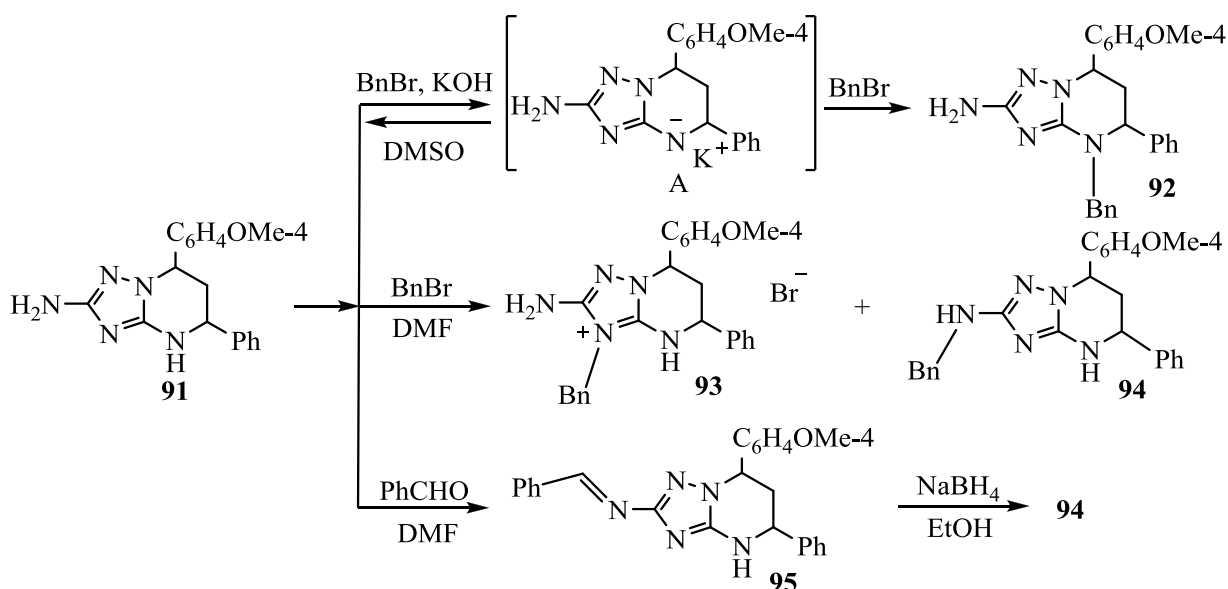
В ИК-спектре пиразоло[1,5-а]пиримидинкарбальдегидов **89,90** присутствуют полоса валентных колебаний группы $\nu_{\text{C=O}}$ 1652 см^{-1} и связи --C=C-- пиримидинового кольца 1620 см^{-1} . о протекании процесса формилирования по положению 6 бицикла свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H синглетов NH (10.20, 11.24 м.д.) и H^7 (5.91, 6.11 м.д.) протонов наряду с сигналами метильных, фенильного и формильного заместителей однозначно. Следует отметить, что дигидроазолопиримидины как в растворах, так и в твердой фазе преимущественно существуют в иминной 6,7-дигидроформе /41/. Вероятно, введение электроноакцепторного заместителя в положение 6 бицикла приводит к полному переходу в енаминную 4,7-дигидроформу.

Взаимодействие 2-аминотриазолопиримидина **91** с небольшим избытком уксусного ангидрида или п-толуолсульфохлорида в пиридине при кипячении протекает по первичной аминогруппе триазольного кольца с образованием ацетилпроизводного **91a** или тозилпроизводного **91b**. Бензоилпроизводное **91c** получено действием на соединение **91** эквимольных количеств бензоилхлорида в пиридине ($0 - 5^\circ \text{C}$). Взаимодействие 5-фенил-7-р-толил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амина **91** с избытком бензоилхлорида в кипящем пиридине приводит к трибензоилзамещенному аминотриазолопиримидину **92** /60/.



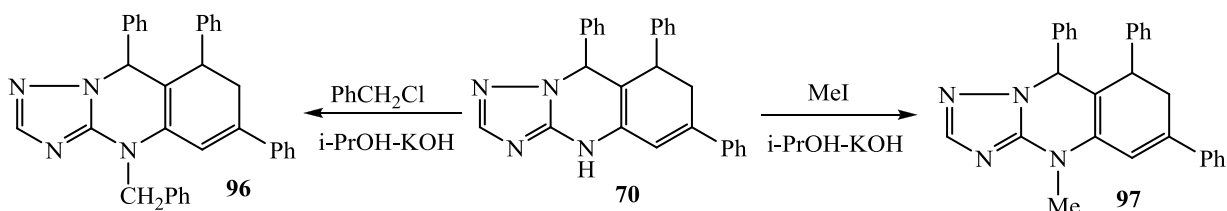
В спектрах ЯМР ^1H соединений **91a-c** отсутствует сигнал первичной аминогруппы и появляется уширенный синглет амидного протона (10.0 – 10.6 м.д.), синглет вторичной аминогруппы сохраняется. В ЯМР ^{13}C спектрах соединений **91b,c** происходит смещение сигнала атома C_2 в область сильного поля на 8 м.д., по сравнению со спектрами исходного соединения **91** из-за магнитной анизотропии бензоильной и карбонильной групп, положение сигнала C_{3a} практически не изменяется. ЯМР ^1H спектр соединения **92** не содержит сигналы протонов NH , мультиплет H^5 протона смещен на 1 м.д. в область слабого поля по сравнению с амидом **91a**. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы ядер обоих атомов углерода триазольного цикла смещены в сильное поле в результате влияния магнитной анизотропии карбонильных групп.

Алкилирование 5-фенил-7-*p*-толил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиримидин-2-амина **91** бензилбромидом в ДМСО в щелочной среде протекает по атому азота пиримидинового цикла (выход 81%). По мнению авторов, реакция протекает через промежуточное образование соли А. В нейтральной среде образуется смесь четвертичной соли **93** (70%) и алкиламинопроизводного **94** (12%), которые удалось разделить с помощью колоночной хроматографии.

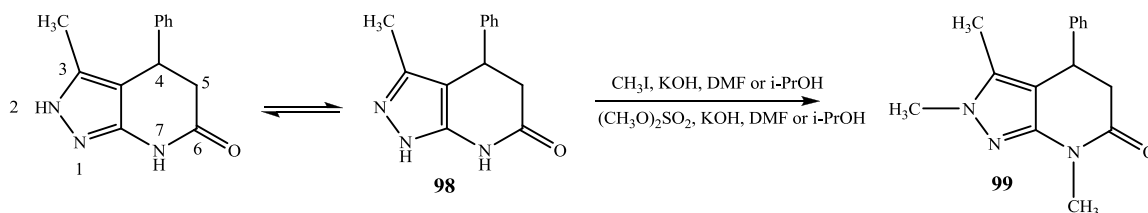


Положение бензильной группы в соединениях **92-95** установлено на основании гетероядерных корреляционных спектров ЯМР (HMBC и HSQC). 4-Бензил-7-(4-метоксифенил)-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-амин (**92**) обнаруживает в спектре HMBC пик винициального спин-спинового взаимодействия метиленовых протонов бензильной группы (3.86 и 4.82 м.д.) с ядрами C_{3a} (155.4 м.д.) и C_5 (48 м.д.), аналогичный пик атома углерода в положении 2 (160.5 м.д.) отсутствует. В спектре HMBC 2-амино-3-бензил-7-(4-метоксифенил)-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин бромид (**93**) бензильные протоны (5.18 м.д.) коррелируют с атомами C_2 (149.8 м.д.) и C_{3a} (146.7 м.д.), но не дают корреляционный пик с атомом C_5 (54.1 м.д.). N-Бензил-7-(4-метоксифенил)-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2-амин (**94**) обнаруживает корреляционный пик бензильных протонов (4.2 м.д.) только с атомом C_2 (160.8 м.д.). Строение бензилпроизводного **94** – продукта бензилирования по первичной аминогруппе подтверждено встречным синтезом – гидрированием азометина **95**.

Алкилирование триазолопиримидина **70** MeI или PhCH_2Cl в среде $i\text{-PrOH-KOH}$ приводит к N-метил-(N-бензил)замещению с образованием соединений **96**, **97** /40/.

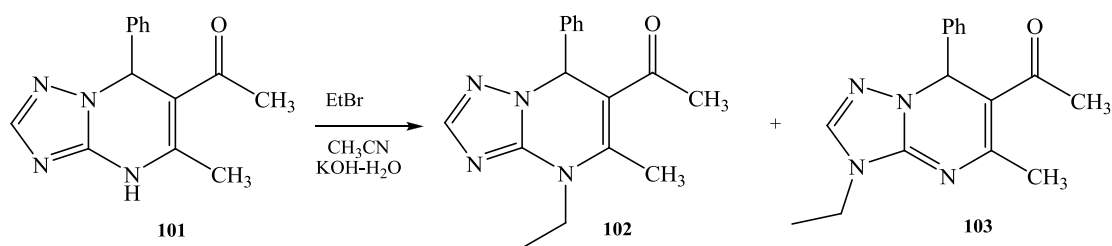


Описана реакция алкилирования 3-метил-4-фенил-1,4,5,7-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она (**98**) /35/. Алкилирование проводилось в спиртовой щелочи или в суперосновой среде (ДМФА-КОН) йодистым метилом и диметилсульфатом с образованием триметилпроизводного **99**.



Пиразолопиридин-6-он **98** может существовать в нескольких таутомерных формах, поэтому могут быть два направления алкилирования в пиразольном кольце. Отнесение сигналов метильных групп в спектре ЯМР ^1H триметилпиразолопиридин-6она **99** проводилось на основании NOE эксперимента, который показал, что при облучении протонов CH_3 -группы (1.88 м.д.), расположенной у C_3 атома бициклической системы, имеет место положительный эффект Оверхаузера в отношении сигналов CH_3 -группы (3.60 м.д.), орто-протонов ароматического кольца и метинового протона H^6 (4.13 м.д.). Следовательно, CH_3N -группа в пиразольном цикле находится в непосредственной близости от 3CH_3 -группы.

Особым случаем явилось алкилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**101**) этилбромидом в среде $\text{KOH-H}_2\text{O-MeCN}$ с образованием смеси двух изомеров 4-этил и 3-этилпроизводных в соотношении 5:1 (суммарный выход 67%) /61/.



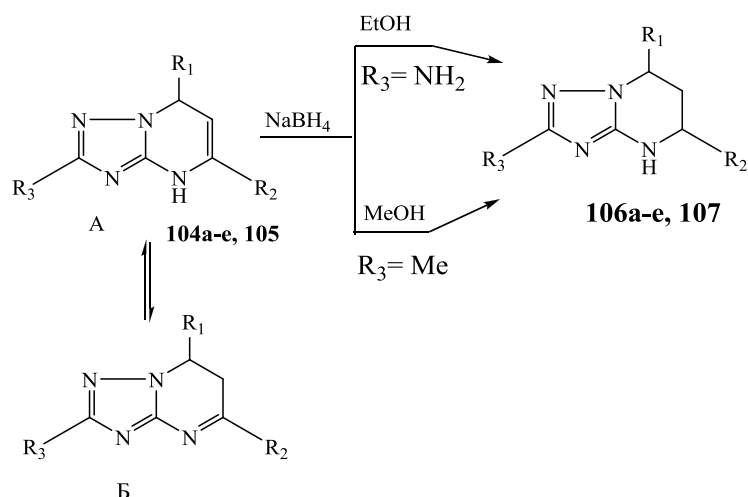
Строение позиционных изомеров **102** и **103** определены с помощью NOE-эксперимента. Установлено, что основной компонент смеси изомер **102** – продукт N(4)-алкилирования: при подавлении сигналов протонов CH_2 -группы (4.02 м.д.) активный отклик давали протоны C_5 CH_3 -группы при 2.50 м.д.

Согласно приведенным литературным данным, три(тетр)азолохиназолины и пиримидины обладают высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным реагентам, что делает возможным модифицировать их структуру посредством ацилирования, алкилирования. Однако эти возможности не исчерпаны и мало представлены в литературе.

1.3. Восстановление азолопиримидинов

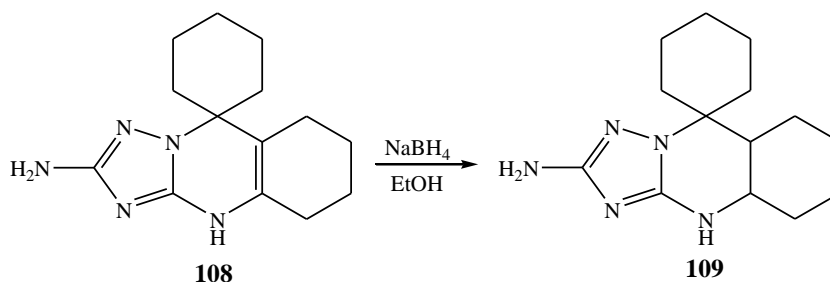
Наличие частично гидрированного пиримидинового фрагмента определяет возможность участия азолопиримидинов не только в реакциях окисления и окислительного дегидрирования, но и в реакциях восстановления. Широко применяемым гидрирующим агентом является боргидрид натрия в растворе низших спиртов (метиловый, этиловый).

Восстановление 4,7-триазолопиримидинов **104a-e**, **105** боргидридом натрия в спирте (MeOH, EtOH) приводит к восстановлению двойной связи шестичленного цикла с образованием триазолотетрагидропиримидинов **106a-e**, **107/45**, **60/**:

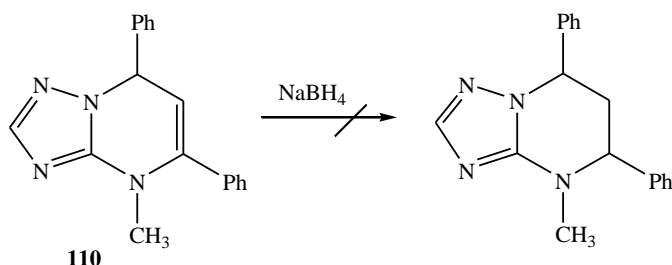


$\text{R}_1 = \text{Ph}$ (**104**, **106 a-d**), 4-MeOC₆H₄ (**104**, **106 e**); $\text{R}_2 = \text{Me}$ (**104**, **106 a**), Ph (**104**, **106 b,c**), 4-MeC₆H₄ (**104**, **106 d**), 4-ClC₆H₄ (**104**, **106 e**); $\text{R}_3 = \text{NH}_2$ (**104**, **106 a-e**); $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Ph}$, $\text{R}_3 = \text{Me}$ (**105**, **107**)

Аналогично протекает боргидридное восстановление 4'-Н-спиро[циклогекса-1,9'-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]-4а',5',6',7',8',8а'-гексагидро-хиназолин]-2'-амин (**108**) /62/.



При переходе от NH незамещенных триазолопиримидинов к N-алкилзамещенным в этих же условиях восстановление не протекает /63/.



Вероятно, это связано с тем, что восстановление NH-аналогов **104**, **105** протекает через предварительный переход в иминную таутомерную форму Б, невозможную для соединения **110**.

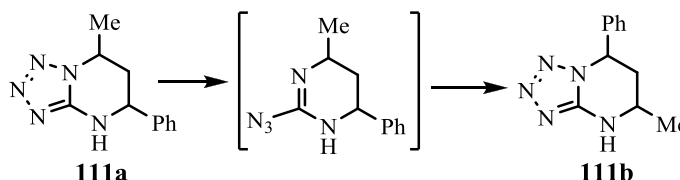
Согласно приведенным литературным данным азолопиримидины легко восстанавливаются под действием NaBH_4 , исключение составляют системы, для которых невозможен переход в иминную форму.

1.4 Тетразоло-азидная таутомерия

Азолопиримидины, содержащие тетразольное кольцо, способны к азидо-тетразольной таутомерии, раскрытием цикла по связи $\text{N}_1 - \text{N}_2$ с образованием изомерного азидоазометинового производного. Подобные превращения в ряду конденсированных тетразолов не требуют значительных затрат энергии, поэтому изомеризация часто происходит при растворении, нагревании, а иногда и при длительном хранении конденсированных тетразолов. Часто в результате таких превращений устанавливается таутомерное равновесие между циклической тетразольной и открытой азидной формами, которое может существовать в кристаллическом состоянии, расплаве и в растворе /69-71/.

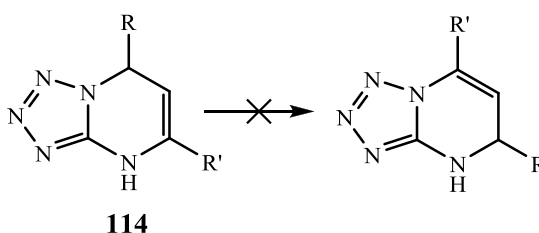
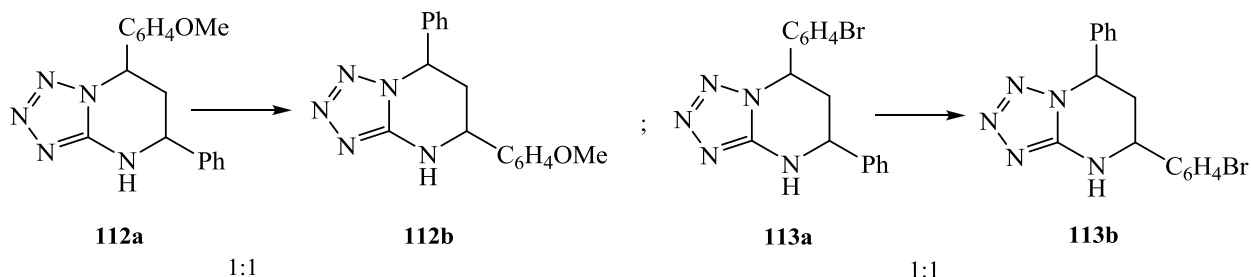
На примере тетрагидротетразолопиримидинов **111-113a,b** отличающихся положением заместителей R и R', исследована тетразоло-азидная перегруппировка /72/.

После выдерживания раствора соединения **111a** в DMSO-d_6 в течение 1 ч при 120 °С спектры ЯМР ^1H полученного образца указывают на образование в растворе смеси изомеров **111a**, **111b** в соотношении 7:3. Возможно, тетразолопиримидин **111a** претерпевает азидо-тетразольную таутомерию с образованием изомера **111b**, отличающегося положением заместителей.



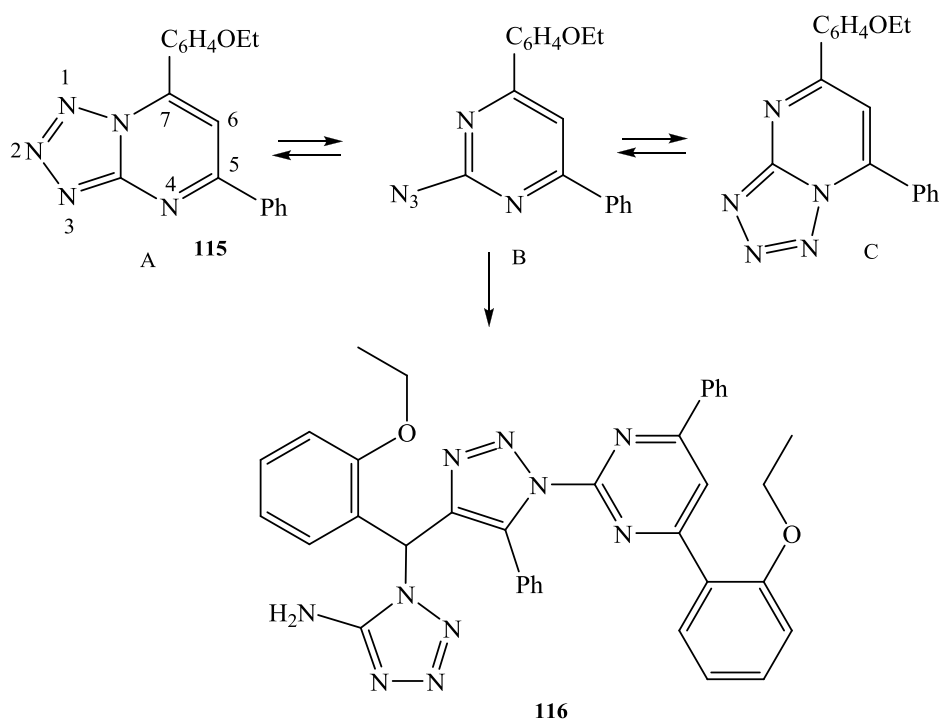
Перегруппировка наблюдалась и при выдерживании в DMSO-d_6 растворов соединений **112,113a,b**, содержащие в фенильном заместителе

электронодонорную или электроноакцепторную замещающие группы, соотношение при этом образующихся изомеров **a:b** ~ 1:1.



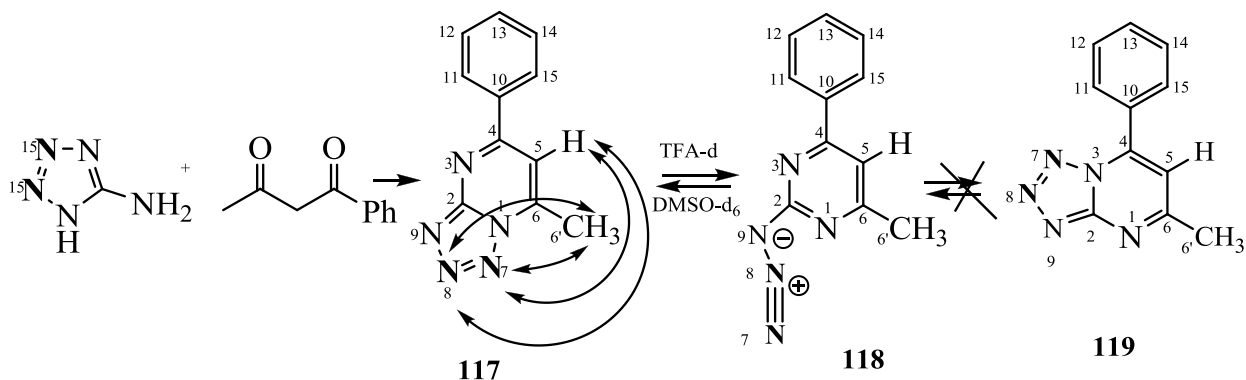
Спектры ЯМР ^1H дигидротетразолопиримидинов **114** в этих условиях оставались неизменными, что связано с большей термодинамической стабильностью 4,7-дигидропиримидинов по сравнению с их 4,5-дигидроизомерами.

Азидо-тетразольная таутомерия зарегистрирована для тетразолопиримидина **115** /73/. В спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 фиксируется три набора сигналов протонов таутомерных форм А:В:С в соотношении 5:4:1 согласно значениям интегральных интенсивностей химических сдвигов H^b в областях 8.42; 8.31 и 8.33 м.д. В ИК-спектрах, как в твердом виде, так и в растворах этанола и хлороформа, наблюдается полоса валентных колебаний азидогруппы в области 2149-2125 cm^{-1} .



Этот факт интересен тем, что именно благодаря таутомерной форме **B** и активной группе N_3 соединение **115** способно дальше участвовать в синтезе с образованием 1,2,3,-триазола **116**.

Для установления типа аннелирования тетразолопиримидина **117**, осуществлялся его синтез на основе 5-аминотетразола и бензоилацетона, содержащий сразу две изотопные метки в гетероцикле /74/.



Полученный образец соединения **117** исследовался методом ЯМР в растворах DMSO-d₆ и TFA-d. Строение тетразолопиримидина **117** в растворе DMSO-d₆ установлено на основании анализа КССВ ^1H - ^{15}N . Использование спин-эхо экспериментов с селективной инверсией намагниченности ядер ^{15}N позволило наблюдать дальние J_{HN} между

протонами метильной группы $6'\text{CH}_3$ и двумя меченными атомами азота ($^4J_{\text{N7H}} \sim 0.20$ Гц, $^5J_{\text{N8H}} \sim 0.08$ Гц). Следовательно, при конденсации С-аминотетразола с бензоилацетном образуются тетразолопиримидины углового строения.

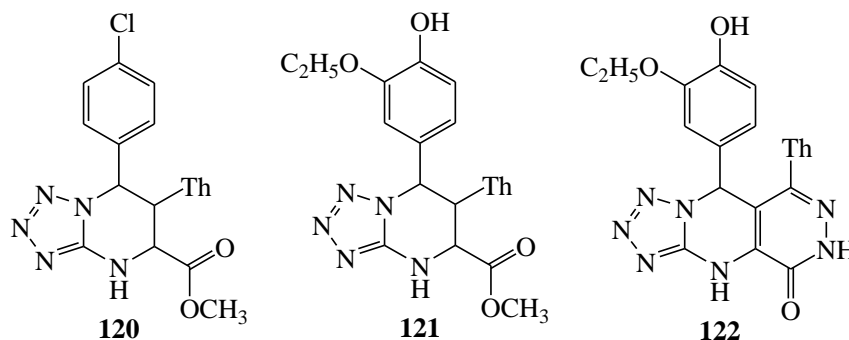
Количественное измерение КССВ $^{13}\text{C}-^{15}\text{N}$ в растворе DMSO-d_6 для соединения **117** подтверждает выводы о строении этого вещества, полученные на основе анализа констант $^1\text{H}-^{15}\text{N}$. Так, взаимодействие $^{13}\text{C}-^{15}\text{N}$ наблюдается у атомов C_2 , C_5 , C_6 и C_6' . В случае образования альтернативной структуры **119** КССВ $^{13}\text{C}-^{15}\text{N}$ должны были регистрироваться у сигналов C_4 и C_7 , при этом у атома C_6 константы $^{13}\text{C}-^{15}\text{N}$ должны отсутствовать.

Химические сдвиги сигналов $^{15}\text{N}_7$ и $^{15}\text{N}_8$ (δ –131.3 и –151.9 м.д. соответственно) в растворе TFA-d свидетельствовали о полной перегруппировке тетразольного изомера **117** в открытую форму **118**.

1.5. Биологическая активность

Частично гидрированные три(тетр)азолохиназолины и три(тетр)азолопиримидины, сочетая в своей структуре фармакофорные азольный и пиримидиновый фрагменты, обладают широким спектром биологического действия.

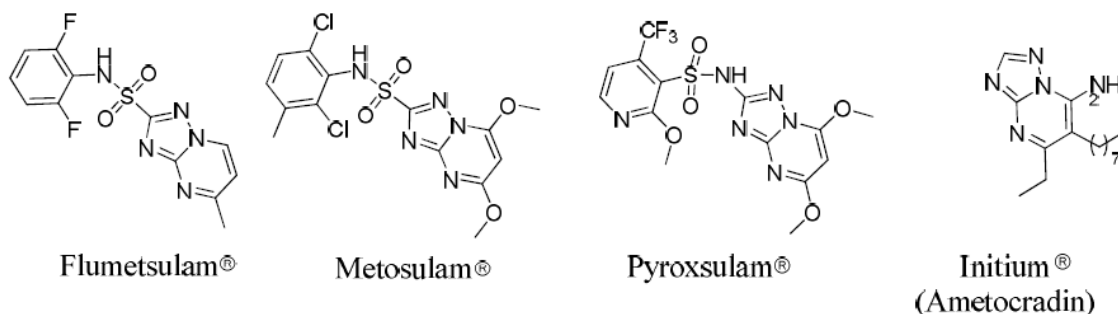
7-Арил(гетерил)-6-(2-тиеноил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилаты и 8-(тиофен-2-ил)-9-фенилтетразоло[1',5':1,2]-4,9-дигидро пиримидино[4,5-d]пиридазин-5-оны проявляют гипогликемическую активность.



По характеру влияния на уровень гликемии интактных крыс соединения **120-122** принципиально отличаются от производных бигуанида (метформин), действующих гипергликемически, и приближаются к производным сульфонилмочевины (гликлазид), снижающих сахар крови.

Данные соединения проявляют умеренную противомикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям – кишечной палочке и грамположительным бактериям – золотистому стафилококку (МПК 250 мкг/мл). При введении электроноакцепторных заместителей в бензольное кольцо (F, Cl, Br, NO₂) активность дигидротетразоло-пиримидинкарбоксилатов повышается (МПК 125 мкг/мл) /65/.

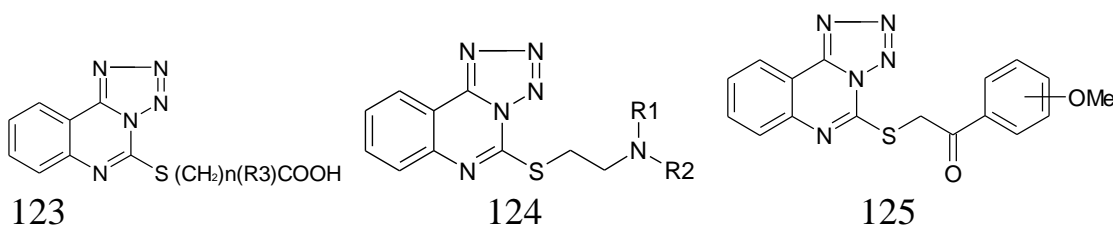
По меньшей мере три представителя 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов – Flumetsulam, Metosulam и Pyroxsulam являются ингибиторами ацетолацетатсинтазы и применяются в сельском хозяйстве в качестве гербицидов нового поколения для защиты посевов пшеницы, соевых бобов, риса, табака и кукурузы /66/.



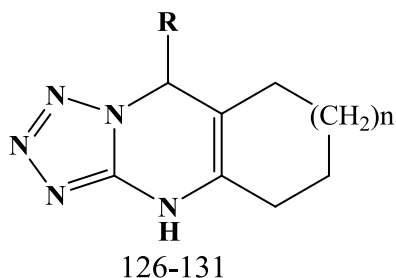
В 2009 г. компанией BASF зарегистрирован новый фунгицид под названием Initium® (синоним Ametocradin), который в настоящее время получил

разрешение к применению в ряде европейских стран и может использоваться для защиты винограда, картофеля, томатов и других сельскохозяйственных культур от заболеваний, вызываемых оомицетами, например *Plasmopara viticola*, *Phytophthora infestans*. Исследования в области поиска новых пестицидов на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина в последние годы ведутся очень интенсивно. Триазоло[1,5-а]-1,3,5-триазины неоднократно предлагались к использованию в качестве гербицидов.

Среди ди- и тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **123-125** найдены вещества, действующие на ЦНС, антибактериальные, противоопухолевые и противовоспалительные агенты /75-79/.



Тетразолоцикланопиримидины **126-131**, аннелированные карбоциклами C_6-C_8 , проявляют умеренное антимикробное действие (минимальная подавляющая концентрация 100 мкг/мл) в отношении стандартных штаммов грамотрицательных микроорганизмов /67/ *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* АПСС 27853 и грамположительных - *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.



$n=1$: R= 2-фурил (126), Ph (127); $n=2$: R= 2-фурил (128), Ph (129); $n=3$: R= 2-фурил (130), Ph (131)

Таким образом, частично гидрированные три(тетр)азолохиназолины и три(тетр)азолопиримидины относятся к фармакологически активным соединениям, что создает перспективу синтеза новых представителей этих веществ и изучения их биологической активности.

Глава 2. Синтез, строение и свойства частично восстановленных азолоцикланопиримидинов (обсуждение результатов)

2.1. Синтез три(тетр)азолоцикланопиримидинов

Аминоазолы (С-аминотетразолы, -триазолы) представляют собой уникальный класс органических соединений. Высокое содержание азота обуславливает специфический характер их химических свойств: необычные кислотные и основные свойства, сродство к электрофильным и нуклеофильным реагентам, склонность к кольчато-цепным превращениям и др. Несмотря на высокое содержание азота азолы обладают высокой термодинамической стабильностью /80,81/. Широко известны их фунгицидные, бактерицидные, антиоксидантные свойства при относительно низкой токсичности /82/. Аминоазолы перспективны для использования в качестве ингибиторов коррозии металлов /12-15/

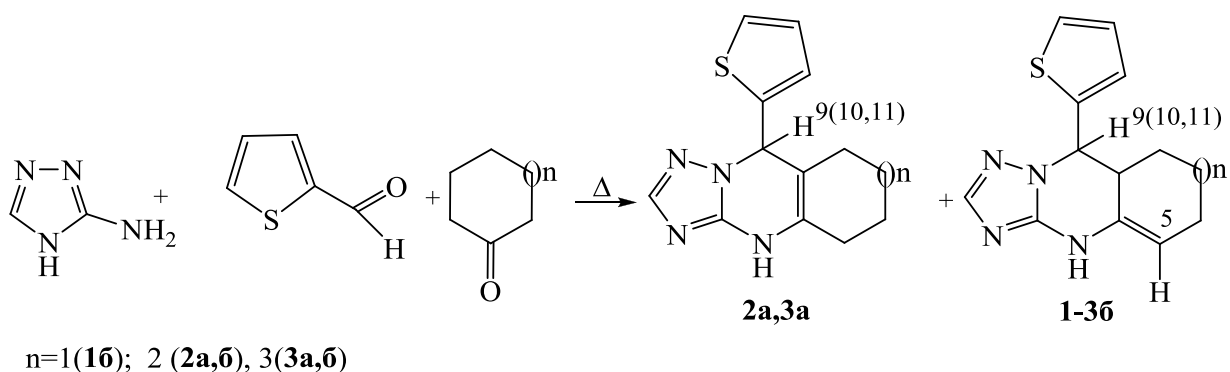
В настоящее время аминоазолы (С-аминотриазолы, -тетразолы и др.) широко используются как полинуклеофильные реагенты в современной органической химии для построения новых гетероциклических систем /83/-86/, изучения регионаправленности, механизмов реакций /22, 84-86/ и поиска возможного практического применения новых веществ, имеющих в своем составе азольный фрагмент /87, 88/. К наиболее широко применяемым способам получения таких систем относится циклоконденсация аминоазолов с α,β -непредельными карбонильными соединениями, либо с их синтетическими предшественниками /20-26/.

Нами осуществлен синтез ранее известных и неизвестных три(тетр)азолоцикланопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_5 - C_8 , содержащих заместители в пиримидиновом и алициклическом фрагментах, изучены некоторые вопросы их образования и осуществлена их модификация при использовании реакций алкилирования и окислительного дегидрирования.

2.1.1 Трехкомпонентный синтез триазолоцикланодигидропиримидинов

Ранее при трехкомпонентной циклоконденсации 3-амино-1,2,4-триазола, бензальдегида (фурфурола) и циклоалканонов C_6-C_8 были получены смеси изомерных триазолоцикланопиримидинов с различным положением двойной связи в цикланопиримидиновом фрагменте, однако соотношение последних не было определено [89]. В продолжение этих исследований с целью распространения этой реакции на новые объекты, подтверждения влияния основности реагента на ее направление, выявления соотношения структурных изомеров в зависимости от размера алицикла, синтеза новых тиенилзамещенных триазолоцикланопиримидинов нами изучена трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола, тиофенкарбальдегида, циклоалканонов C_6-C_8 .

При кипячении эквимольных количеств реагентов в отсутствие растворителя были получены ожидаемые тиенилзамещенные триазолоцикланодигидропиримидины **2a**, **3a**, включающие центральное 1,4-дигидропиримидиновое ядро. Наряду с последними зарегистрировано образование их структурных изомеров **16-36**, содержащих двойную связь при атомах $C_{4a}-C_5$. Установлено, что соотношение изомеров определяется размером алицикла и колеблется от 0:1 до 3:1 (табл. 2.1.1.1).

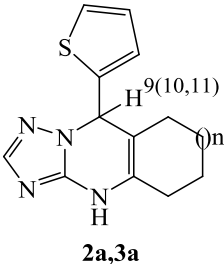
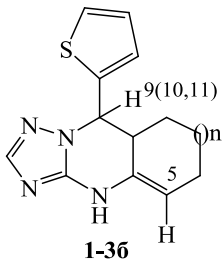


Так, из возможных изомерных триазолохиназолинов, образуется только **16**. Для циклогептановых аналогов тенденция сохраняется, хотя спектрально регистрируется и изомер **2a** (соотношение **2a:26** = 1:10).

Ситуация изменяется для циклооктановых систем – мажорным становится изомер **3a**, содержащий 1,4- дигидропиримидиновый фрагмент.

Таблица 2.1.1.1

Соотношение изомерных триазолоцикланопиримидинов **1-3**
(по интегральной интенсивности сигналов протонов H^5 , $H^{9(10,11)}$ в
спектрах ЯМР 1H)

№ Соединения	n	 2a,3a	 1-3b
		а	б
1b	1	0	1
2a, 2b	2	1	10
3a, 3b	3	3	1

В ЯМР 1H спектре смеси изомеров **а**, **б** присутствуют синглеты протонов NH (6.33-9.49 м.д.), C–H протона пиримидинового цикла (5.27-6.13 м.д.) соединений **а**, являющиеся характеристичными для родственно построенных триазолоцикланодигидропиримидиновых систем [75]. Изомеры **б** идентифицированы по наличию в спектре триплета протона H^5 (6.40 м.д.), дублета C–H протона пиримидинового цикла (4.47-5.11 м.д.) и мультиплета протона при углеродном атоме (2.55-2.93 м.д.). (Приложение, рис. № 1-3).

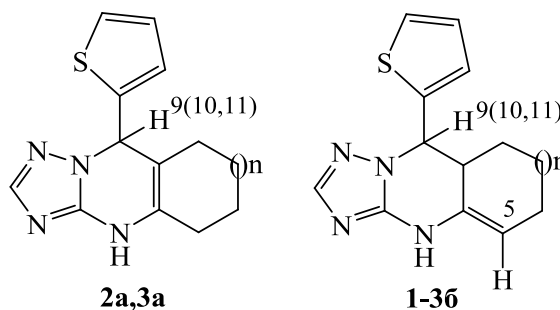
Положение двойной связи в изомерах **б** определено с привлечением H^1 - H^1 DQCOSY разностной спектроскопии на примере смеси 10-(тиофен-2-

ил)циклогепта[d][1,2,4]триазоло-[1,5-а]-4,10-дигидропиримидина (**2а**) и 10-(тиофен-2-ил)циклогепт-4а,5-ен[d][1,2,4]-триазоло[1,5-а]-4,10-дигидропиримидина (**2б**) по наличию взаимодействия протона H¹⁰ (4.47 м.д.) с протоном H^{9а} (2.90 м.д.). (Приложение, рис. № 4).

В HSQC спектре смеси изомеров **2а,б** наблюдается корреляция протона H⁵ (6.40 м.д.) с sp²-гибридным атомом углерода C⁵ (114.0 м.д.), протона H¹⁰ (4.47 м.д.) с sp³-гибридным атомом углерода C¹⁰ (56.4 м.д.), протона H^{9а} (2.90 м.д.) с sp³-гибридным атомом углерода C^{9а} (44.1 м.д.) для изомера **2б**, протона H¹⁰ (5.27 м.д.) с sp³-гибридным атомом углерода C¹⁰ (51.9 м.д.) для изомера **2а**. (Приложение, рис. № 5,6).

Характеристики полученных соединений и данные спектров представлены в табл. 2.1.1.2 и 2.1.1.3.

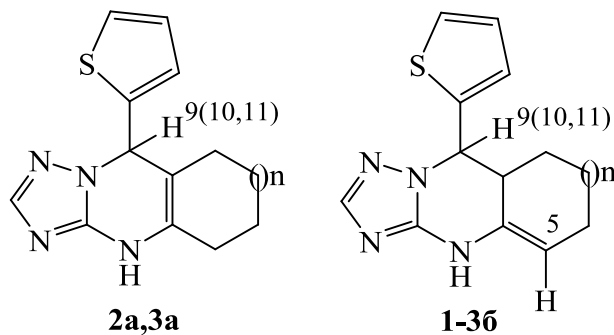
Таблица 2.1.1.2

Характеристики триазолоцикланодигидропиримидинов **1-3а,б**

№ Соединения	n	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл} , °С	Выход, %
			С	Н	Н	С		
1б	1	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S	<u>60.53</u> 60.44	<u>5.95</u> 5.46	<u>21.51</u> 21.69	<u>12.60</u> 12.41	222-224	30
2а,б	2	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S	<u>61.68</u> 61.74	<u>5.45</u> 5.92	<u>20.30</u> 20.57	<u>11.31</u> 11.77	208-210	20

3a,6	3	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S	$\frac{62.89}{62.91}$	$\frac{6.53}{6.33}$	$\frac{19.45}{19.56}$	$\frac{11.46}{11.20}$	211-213	17
-------------	---	--	-----------------------	---------------------	-----------------------	-----------------------	---------	----

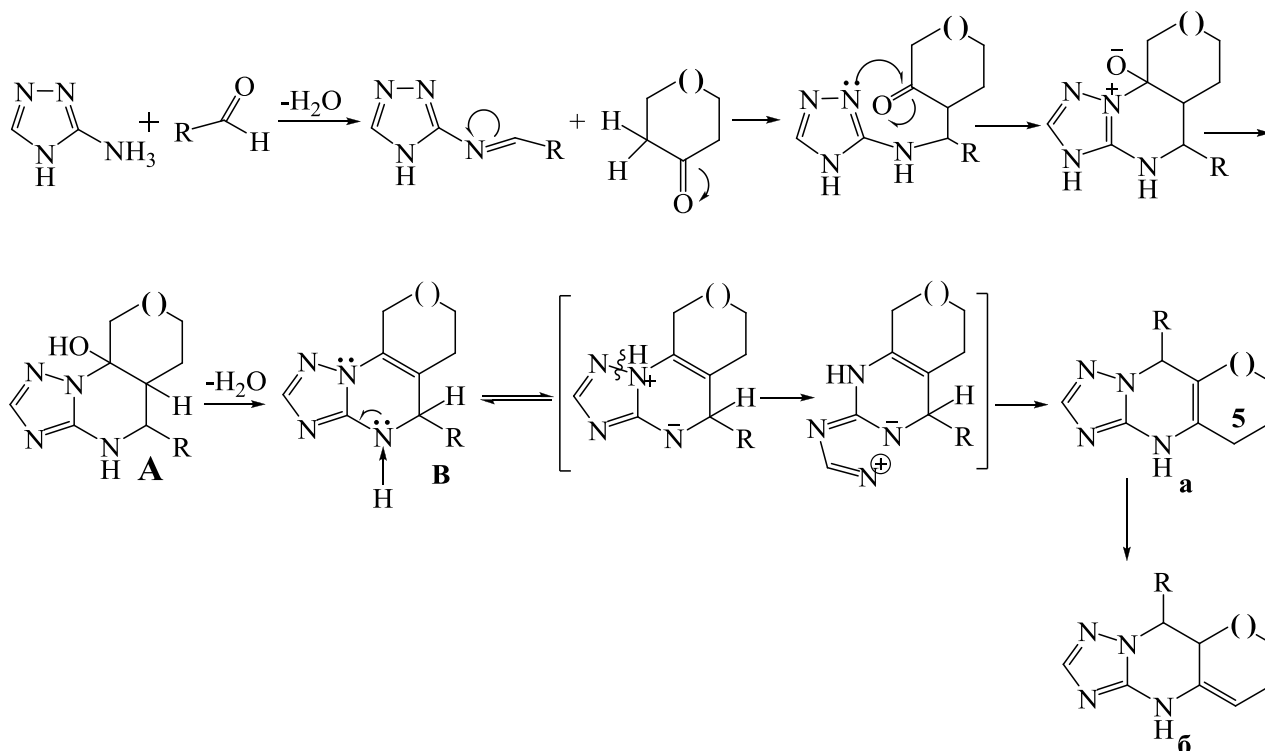
Таблица 2.1.1. 3

ЯМР ^1H – спектры триазолоцикланодигидропиримидинов **1-3а,б**

Соединение	n	NH (1H,с)	H ² (1H,с)	H ⁵ (1H,т)	H ^{9'} (1H,д)	H ⁹ (1H,с)	H ^{10'} (1H,д)	H ¹⁰ (1H,с)	H ^{11'} (1H,д)	H ¹¹ (1H,с)	H ³ -H ⁵ (тиофена)	(CH ₂) _n (м)
1б	1	9.33	8.20	7.24	5.38 J=10.8	-	-	-	-	-	7.04-7.83	1.30-2.69
2а,б	2	8.59	7.36	6.40	-	-	4.47 J=9.6	5.25	-	-	7.00-7.31	1.52-2.31
3а,б	3	9.49	7.53	6.23	-	-	-	-	5.11 J=2.8	6.14	6.94-7.30	1.20-2.55

Низкие выходы продуктов реакции объясняются использованием малых количеств реагентов, потерями при выделении продуктов и частичным осмолением за счет наличия легко окисляющегося тиенильного заместителя. Выход аналогично построенных фенилзамещенных аналогов составляет $\sim 70\%$ /89/.

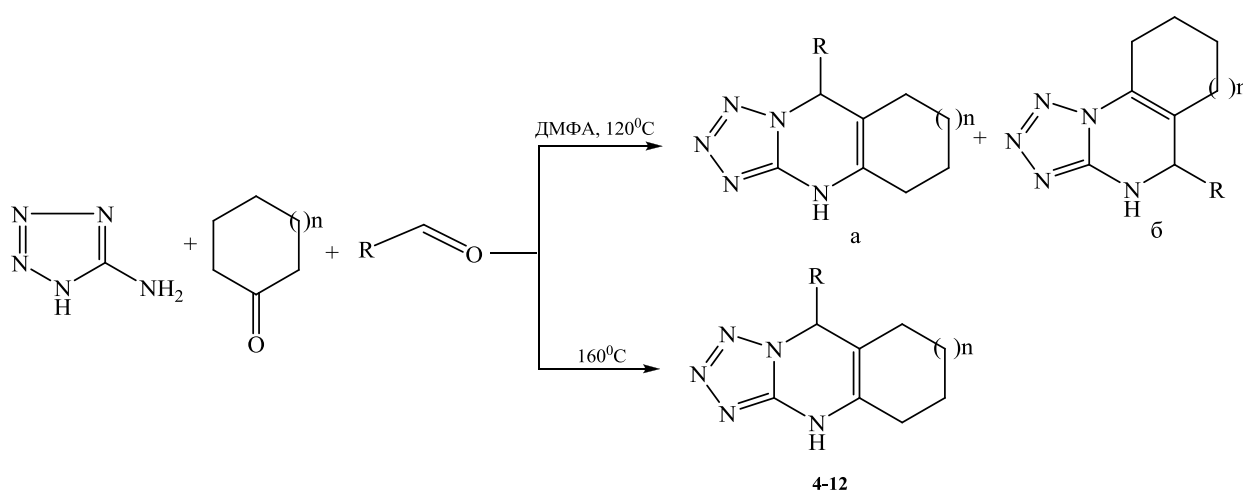
С учетом литературных данных /90/ можно полагать, что изучаемая реакция протекает через образование альдимины с последующим присоединением циклооктанона, дегидратацию гидроксизамещенных систем А, что приводит к интермедиату углового строения В, который далее претерпевает перегруппировку с образованием линейного изомера «а». Формирование изомеров «б» с двойной связью $C_{4a}-C_5$ можно рассматривать как результат изомеризации (с участием аллильного протона H^5) первоначально возникающих систем «а», под действием более нуклеофильного С-аминотриазола (по сравнению с С-аминотетразолом). Двойная связь в циклооктановой системе крайне не выгодна и изомер «б» становится минорным, что подтверждается соотношением структурных изомеров ($3a:3b = 3:1$).



Таким образом, получены новые примеры образования изомерных по положению двойной связи триазолоцикланодигидропиримидинов, данные о соотношении изомеров в зависимости от размера приконденсированного алицикла, что является подтверждением общего характера реакции с участием С-аминотриазола в выбранных условиях.

2.1.2 Синтез тетразолоцикланодигидропиримидинов

Трехкомпонентная циклоконденсация С-аминотетразола (в отличие от 3-амино-1,2,4-триазола), (гетеро)ароматического альдегида и циклоалканона имеет иное направление. Известно, что в растворе ДМФА при 120⁰С образуются смеси изомерных тетразолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆-C₈, линейного «а» и углового строения «б». В отсутствии растворителя (160⁰С) реакция является способом полностью селективного синтеза линейнопостроенных тетразолоцикланодигидропиримидинов **4-12**. /90,91/.

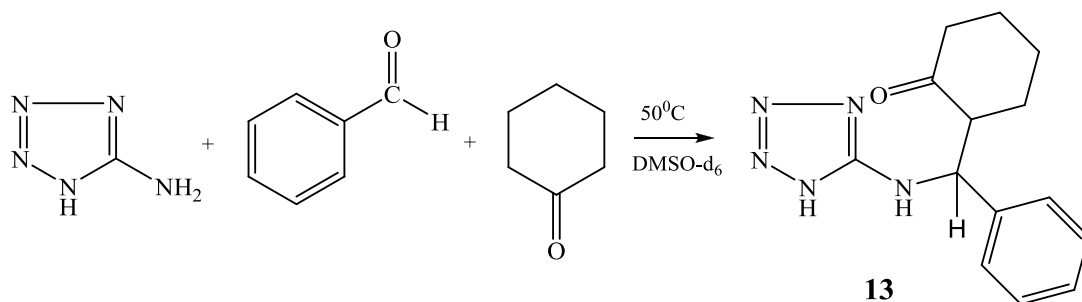


n=1 (**4,7,10-12**); 2 (**5,8**); 3 (**6,9**)

R = Ph (**4-6**), тиофен-2-ил (**7-9**), фуран-2-ил(**10**), C₆H₄OMe-4 (**11**), C₆H₄ NO₂-3 (**12**)

Вероятная схема образования тетразолоцикланодигидропиримидинов аналогична схеме образования триазолсодержащих систем, представленной в разделе 2.1.1. Для подтверждения предложенной схемы мы осуществили трехкомпонентную циклоконденсацию С-аминотетразола с бензальдегидом и циклогексаноном в условиях динамического ЯМР ¹H контроля. При нагревании реагентов в ампуле ЯМР спектрометра в течение 6 ч при 50 °С в ДМСО было зафиксировано появление аминокетонного интермедиата - 2((1*H*-тетразолил-5-амино)(фенилметил)циклогексанона (**13**) – по наличию дублетного сигнала, относящегося к нециклическому С-Н протону (4.91 м.д.), синглетных сигналов циклического и нециклического NH протонов (8.40

м.д.). При охлаждении аминокетон выделен в виде бесцветного кристаллического осадка.



В ЯМР ^1H спектре аминокетона **13** наблюдаются сигнал нециклического С-Н протона, который проявляется дублетом (4.91 м.д., $J=10.8$ Гц), уширенный синглетный сигнал нециклического NH-протона (8.40 м.д.), синглетный сигнал NH-группы тетразольного фрагмента (7.98 м.д.), мультиплетные сигналы ароматических протонов (7.33-7.41 м.д.), сигналы метиленовых протонов циклогексанового кольца (0.93-3.37 м.д.). (Приложение, рис. № 7).

Однозначно установить строение соединения **13** позволило привлечение двумерной ^1H - ^1H COSY разностной спектроскопии (рис. 2.1.2.1). Определены корреляционные сигналы нециклического С-Н протона (4.91 м.д.) с метиновым протоном циклогексанового кольца (3.37 м.д.). Данная корреляция подтверждает правильность отнесения сигналов в спектре ЯМР ^1H .

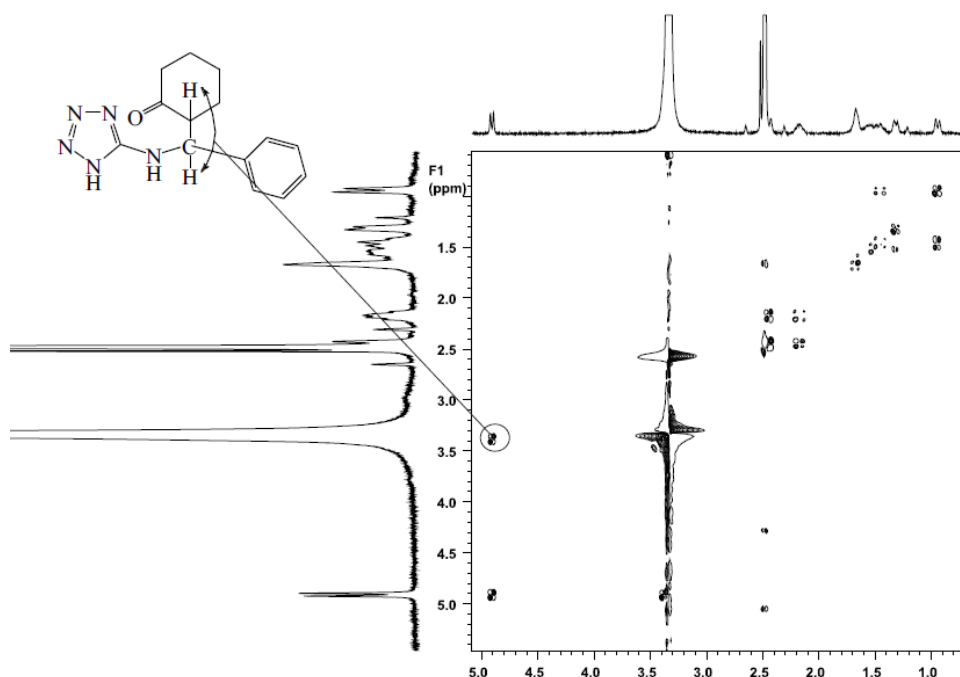
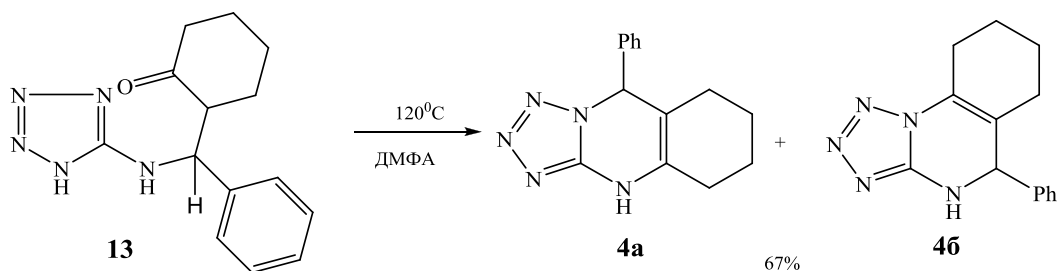


Рис.2.1.2.1. COSY спектр 2((1*H*-тетразолил-5-амино)(фенилметил)циклогексанона (**13**).

Для подтверждения участия аминокетона **13** как интермедиата, последний был введен в условия трехкомпонентной конденсации (кипячение в растворе ДМФА при 120⁰С). При этом была получена смесь изомерных тетразологексагидрохиназолинов **4a,b** линейного и ангулярного строения (суммарный выход 67%).



Характеристики полученных соединений **4a,b** полностью соответствуют известным данным /90/.

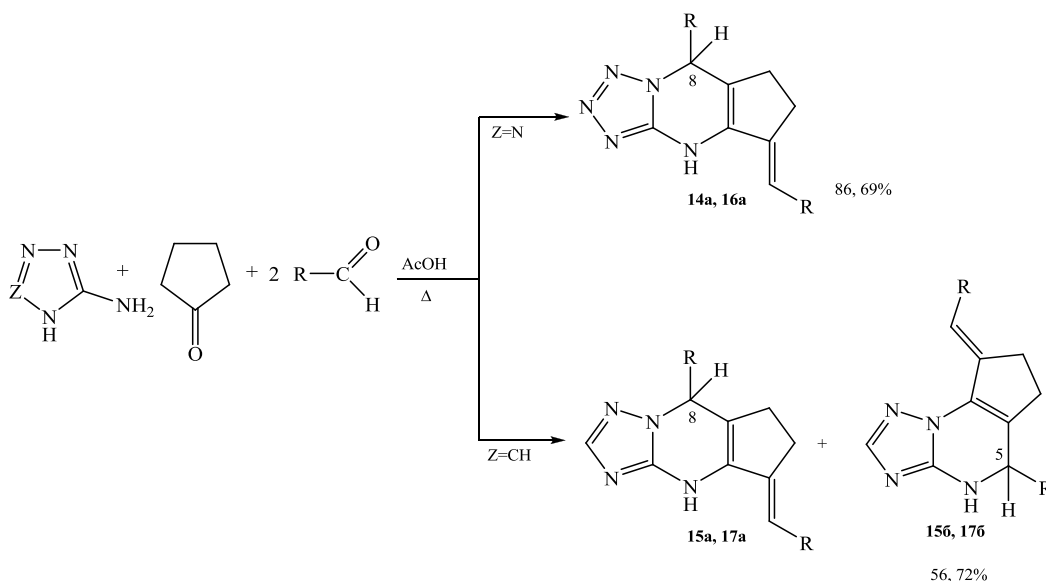
Таким образом, выделение аминокетонного интермедиата **13**, образование смеси позиционных изомеров в растворе ДМФА (120⁰С) и полностью селективная реакция в отсутствии растворителя в более жестких условиях (160⁰С) с формированием термодинамически наиболее устойчивых линейных систем «а», является подтверждением схемы их образования через изомер «б».

2.1.3 Трехкомпонентный синтез илидензамещенных три(тетр)азолоциклопентадигидропиримидинов

Ранее для синтеза илидензамещенных азолоцикланопиримидинов использовалась двухкомпонентная конденсация кросс-сопряженных диеноновых производных циклических кетонов с аминазолами [92, 93/.

Пытаясь избежать предварительного получения исходных кетонов, мы применили преимущества методологии трехкомпонентного синтеза при использовании двукратного количества альдегида. Реакция осуществлялась на примере цикlopentanона, С-аминотриазола (С-аминотетразола), а в качестве альдегидов бензальдегид и тиофенкарбальдегид в соотношении цикlopentanон : амин : альдегид = 1:1:2 при кипячении реагентов в ледяной уксусной кислоте. Установлено, что направление реакции определяется размером алицикла и типом аминирующего реагента.

Реакция протекает полностью селективно, с образованием тетразолсодержащих систем – 5-бензилиден(тиенилметилен)-8-фенил(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-а]циклопента[д]-4,8-дигидропиримидинов **14a**, **16a** строения с хорошими выходами 86, 69%. При замене С-аминотетразола на 3-амино-1,2,4-триазол, наряду с линейными изомерами **15a**, **17a**, возникают изомеры углового строения **15b,17b** в равных соотношениях а:б=1:1 (суммарный выход 56, 72%).



Z=N: R= Ph(**14**), тиофен-2-ил (**16a**); Z=CH: R=Ph (**15a,б**), тиофен-2-ил (**17a,б**)

В ЯМР ^1H спектре соединений **14a,16a** присутствуют синглетные сигналы протонов NH (9.45 м.д., 10.77 м.д.), H^8 (6.36 м.д., 6.95 м.д.), винильного протона (6.71 м.д., 7.11 м.д.), мультиплеты алифатических протонов (2.36 – 3.43 м.д.). (Приложение, рис. № 8,9).

Ключевыми для отнесения изомеров в ЯМР ^1H спектре /94/ являются сигналы протонов H^8 (5.52 м.д., 5.85 м.д.), H^5 (6.14 м.д., 6.39 м.д.), NH (9.97 м.д., 8.57 м.д.) для линейных изомеров «а» и (10.14 м.д., 9.81 м.д.) для угловых изомеров «б». (Приложение, рис. № 10).

Двумерная спектроскопия ^1H - ^{13}C HSQC позволила получить корреляционные сигналы непосредственно связанных ядер ^1H - ^{13}C и подтвердить отнесения, сделанные при рассмотрении ЯМР ^1H спектров. В спектре HSQC смеси изомеров **17a,б** отмечены кросс-пики соответствующие корреляции атомов H^5 (6.39 м.д.)/ C_5 (58.2 м.д.), H^8 (5.85 м.д.)/ C_8 (54.5 м.д.); H^2 (7.97 м.д.)/ C_2 (116.4 м.д.) для изомера **а** и H^2 (6.78 м.д.)/ C_2 (111.9 м.д.) для изомера **б**. Синглеты при 7.62 м.д. и 7.26 м.д. не имеют кросс пиков в спектре HSQC, что позволяет идентифицировать их как сигналы атомов водорода NH групп. Мультиплеты протонов алифатической части молекулы (2.52-2.97 м.д.) коррелируют с атомами углерода в sp^3 -гибридизации (26.0-29.2 м.д.). Спектр HSQC изомеров **17a,б**, приведен на рис. 2.1.3.1.

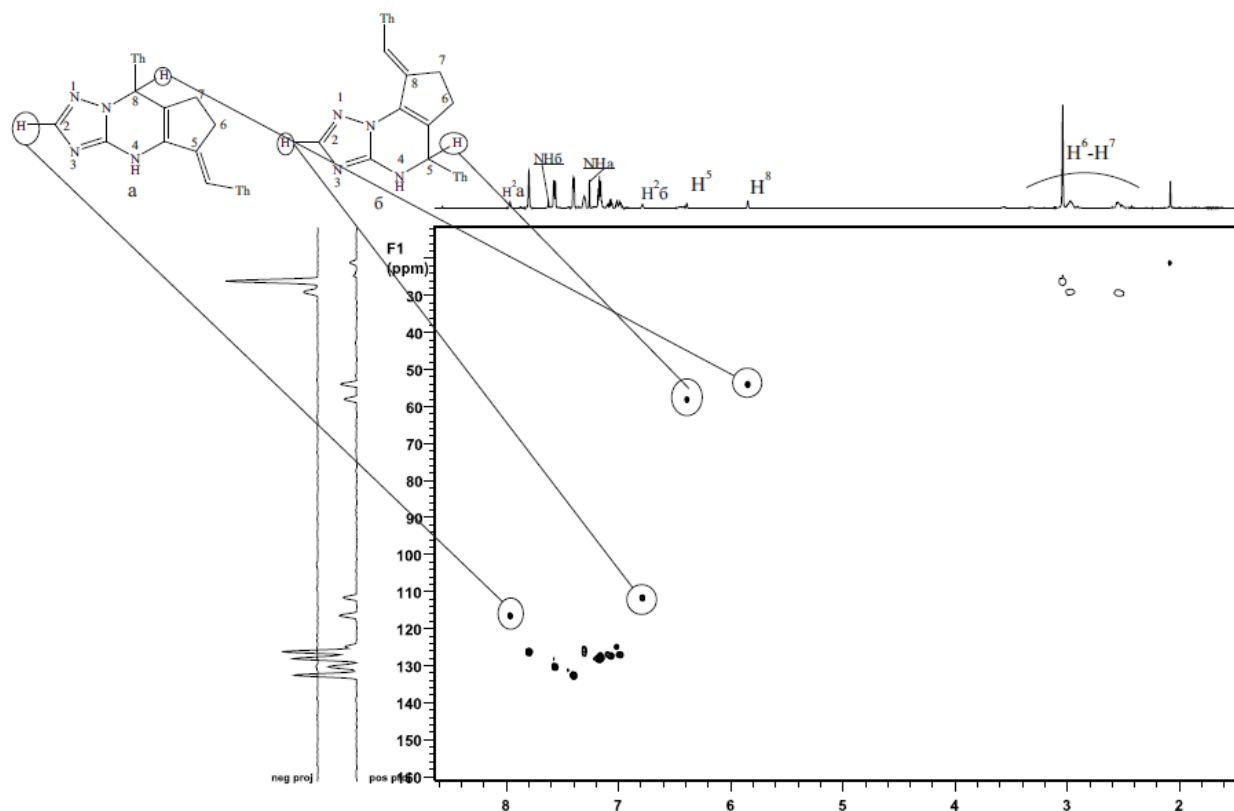


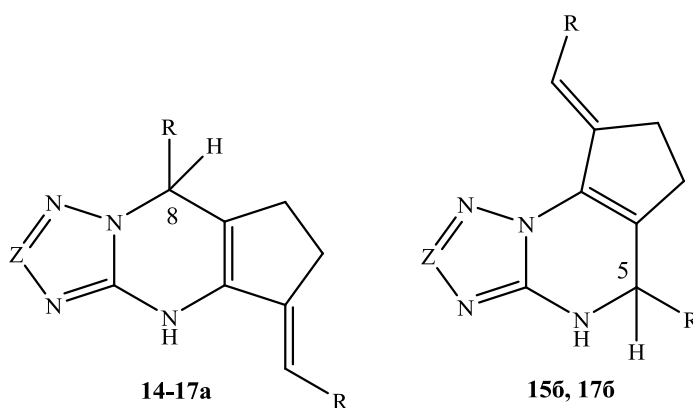
Рис. 2.1.3.1. HSQC спектр смеси изомеров 5-тиенилметилен-8-(тиофен-2-ил)-тетразоло[1,5-а]циклопента[д]-4,8-дигидропиримидина (**17a**) и 8-тиенилметилен-5-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-а]циклопента[д]-4,5-дигидропиримидина (**17б**).

Двумерная спектроскопия ^1H - ^{13}C НМВС позволила получить корреляционные сигналы ядер ^1H - ^{13}C , находящихся вне пределах спиновой системы. Синглеты при 7.97 м.д. и 6.78 м.д. не имеют кросс-пиков, что позволяет определить их как сигналы H^2 и подтвердить сделанные ранее отнесения.

Характеристики полученных три(тетр)азолоциклопентадигидропиримидинов и данные спектров представлены в табл. 2.1.3.1 и 2.1.3.2.

Таблица 2.1.3.1.

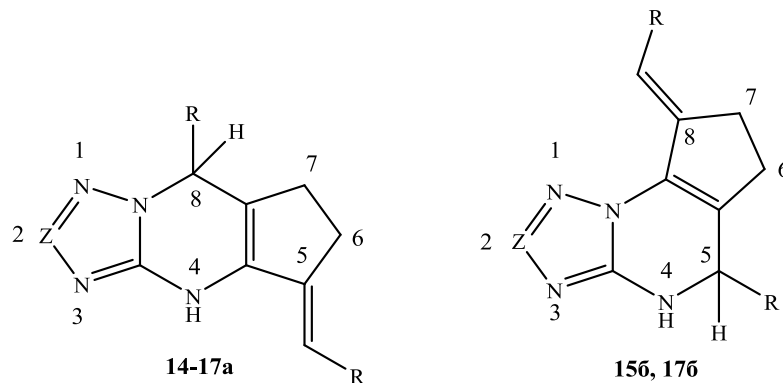
Характеристики илидензамещенных
три(тетр)азолоциклопентадигидропиримидинов **14-17a,б**



№ Соединения	Z	R	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл} , °C	Выход, %
				C	H	N	S		
14a	N	Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₅	$\frac{73.34}{73.37}$	$\frac{5.52}{5.23}$	$\frac{20.16}{20.51}$	–	245-247	86
15a,б	CH	Ph	C ₂₁ H ₁₈ N ₄	$\frac{78.50}{77.28}$	$\frac{5.85}{5.56}$	$\frac{17.55}{17.17}$	–	176-177	56
16a	N	Th	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ S ₂	$\frac{55.76}{55.21}$	$\frac{3.72}{3.68}$	$\frac{20.40}{20.63}$	$\frac{18.46}{18.89}$	215-217	69
17a,б	CH	Th	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ S ₂	$\frac{60.70}{60.33}$	$\frac{4.24}{4.17}$	$\frac{16.03}{16.55}$	$\frac{19.03}{18.95}$	153-154	72

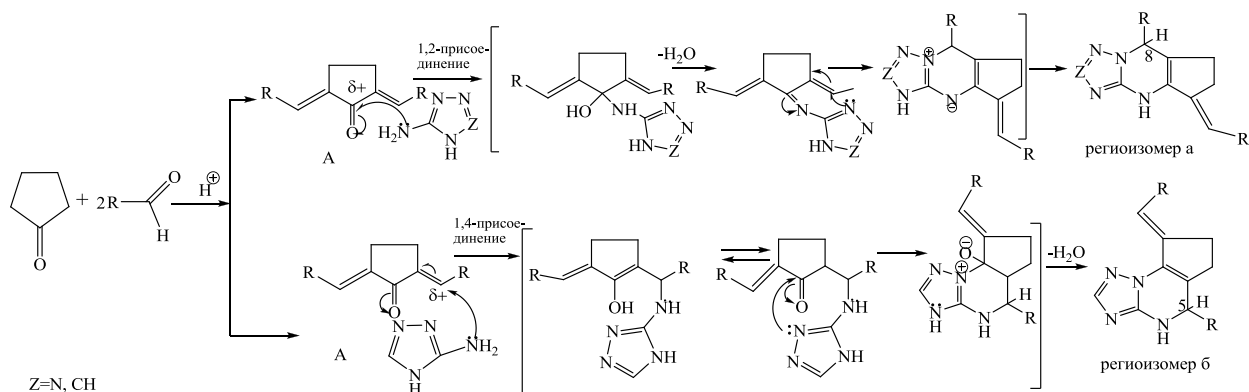
Таблица 2.1.3.2.

ЯМР ^1H – спектры илидензамещенных три(тетр)азолодигидропиримидинов **14-17a,б**, δ , м.д.

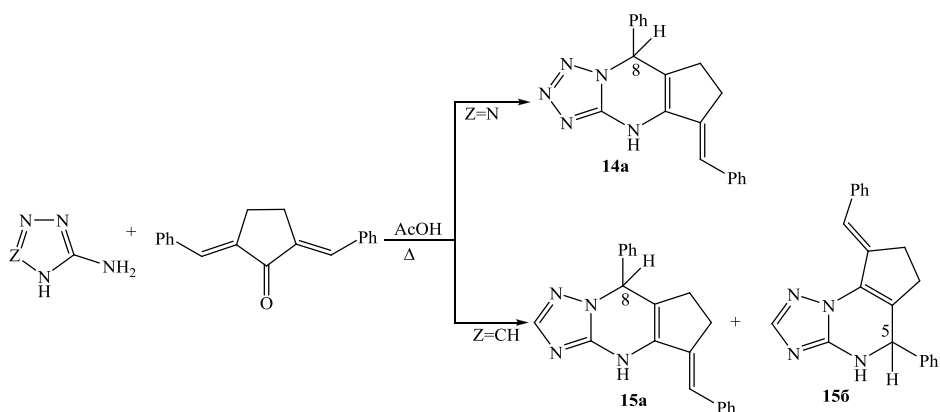


Соединение	R	Z	NH (1H, c)	NH (1H, c)	H ⁸ (1H, c)	H ⁵ (1H, c)	H ² (1H, c)	=CH-R (1H, c)	H ⁶ (2H, м)	H ⁷ (2H, м)
			a	б						
14a	Ph	N	9.45	-	6.36	-	-	6.71	3.11-3.13	2.53-2.62
15a,б	Ph	CH	9.97	10.14	5.52	6.14	7.58	6.72	3.09-3.43	2.90-2.92
16a	Th	N	10.77		6.95	-	-	7.11	2.71-2.88	2.36-2.57
17a,б	Th	CH	8.57	9.81	5.85	6.39	7.97	6.77	2.96-2.98	2.51-2.55

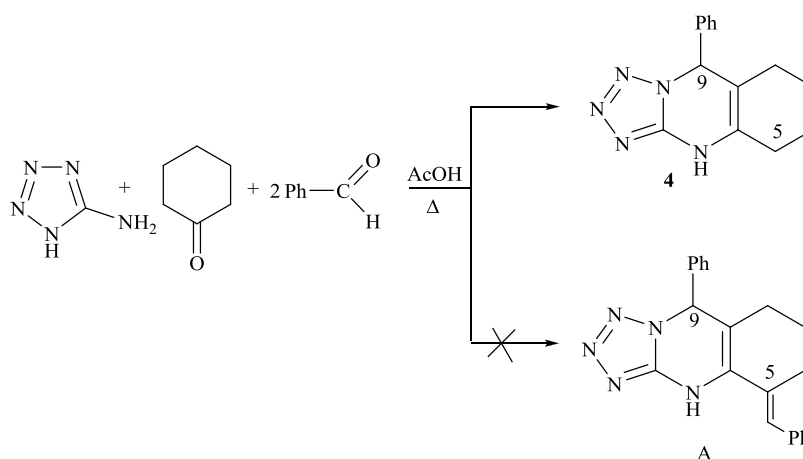
Различное направление реакций с использованием С-аминотетразола и С-аминотриазола можно объяснить их различной нуклеофильностью. Из-за высокой СН-кислотности циклопентанона, вследствие его плоскостного строения, интримедиатом является α,β -непредельный кетон (2,5-диарилметиленциклопентанон А). Образование позиционных изомеров **15a,б**, **17 a,б** обусловлено атакой нуклеофила по двум электрофильным центрам кетона - карбонильному атому углерода с последующей азицилизацией (региоизомеры а), либо как сопряженное 1,4-присоединение (региоизомеры б). В силу менее выраженной нуклеофильности атака С-аминотетразола осуществляется по более электрофильному карбонильному атому углерода, что приводит к изомерам линейного строения **14a**, **16a**.



Подтверждением предложенной схемы является встречный синтез замещенного тетразолоциклопентадигидропиримидина **14a** двухкомпонентной конденсацией 2,5-дифенилиденциклопентанона с С-аминотетразолом и образование на основе этого же кетона смеси позиционных изомеров **15a** и **15б** при использовании 3-амино-1,2,4-триазола.



Направление реакции определяется не только нуклеофильностью выбранного аминоазола, но и размером алицикла кетонной компоненты. При замене цикlopentanона на циклогексанон реакция с С-аминотетразолом протекает полностью селективно, но, вместо ожидаемого илидензамещенного тетразологидрохиназолина А, выделен незамещенный по положению С₅ 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (4), полученный нами ранее при трехкомпонентной циклоконденсации эквимольных соотношений реагентов. Вероятно, из-за меньшей СН-кислотности циклогексанона образование продукта 4 протекает не через α,β-непредельный кетон, а енаминный интермедиат (схема стр.45).

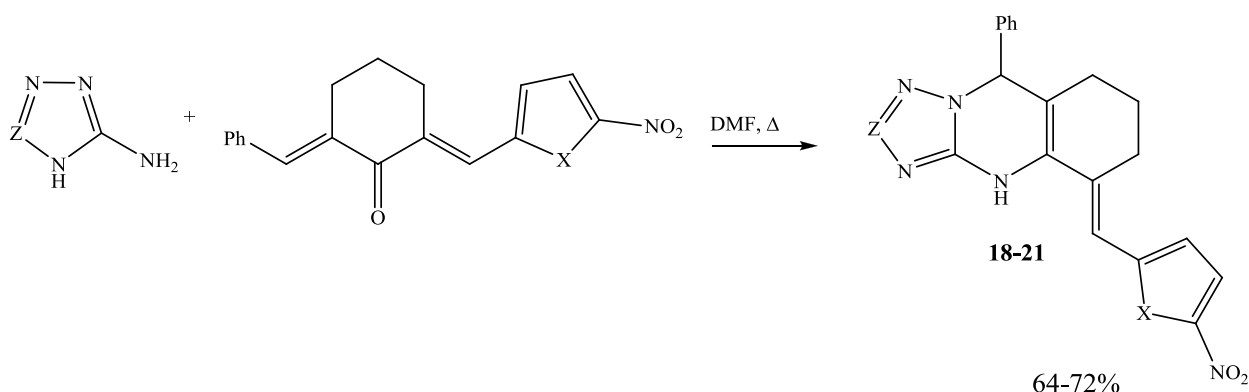


Таким образом, методология трехкомпонентной циклоконденсации может быть успешно применена для синтеза линейнопостроенных илидензамещенных тетразолоциклопентадигидропиримидинов, содержащих одинаковые арильные (гетарильные) заместители в пиримидиновом и алициклических фрагментах.

2.1.4 Двухкомпонентный синтез илидензамещенных три(тетр)азологексагидрохиназолинов

Синтез илидензамещенных азологексагидрохиназолинов, с различными арильными (гетарильными) группами осуществляют на основе аминоктолов и кросс-сопряженных производных циклических кетонот с различными терминальными заместителями.

Их получение осуществлялось при кипячении эквимольных количеств несимметрично построенных диилиденциклогексанонов, содержащих терминальные фенильный и 5-нитрофуран-2-ил(5-нитро-тиофен-2-ил) заместители, с С-аминотетразолом(триазолом) в диметилформамиде. При этом с выходами 64-72% были получены ранее неизвестные, триазологексагидрохиназолины **18,19** и тетразологексагидрохиназолины **20,21** линейного строения (табл. 2.1.4.1.).

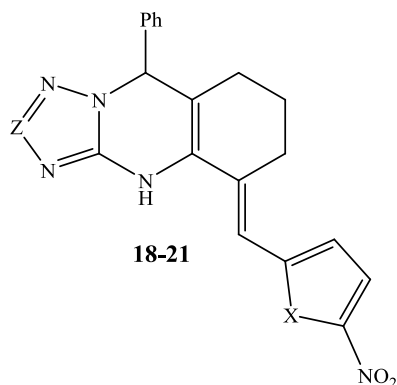


В случае триазолсодержащих систем **18,19** в ЯМР ^1H спектрах наблюдаются ключевые сигналы: синглеты NH-протонов (8,41 и 8,21 м.д.) и синглеты протонов H^9 (5,82; 5,84). Указанные сигналы в спектрах тетразологексагидрохиназолинов **20,21** смещаются в слабое поле (H^9 6,16; 6,13 м. д.; NH 10,91; 10,50 м. д.) из-за электроноакцепторного влияния дополнительного атома азота в тетразольном цикле.

Данные ЯМР ^1H спектров представлены в табл. 2.1.4.2.

Таблица 2.1.4.1.

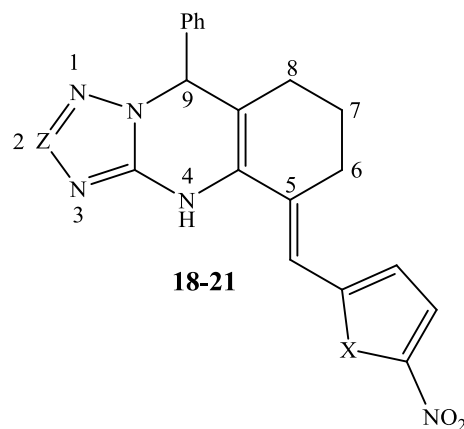
Характеристики илидензамещенных
три(тетр)азологексагидрохиназолинов **18-21**.



Соединение	Т _{пл} , °С	Брутто формула	<div>Найдено</div> <div>Вычислено</div> <div>%</div>			Выход, %
			С	Н	N	
18	282-285	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	$\frac{64.00}{64.41}$	$\frac{4.53}{4.90}$	$\frac{18.67}{18.67}$	64
19	267-268	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	$\frac{66.93}{66.05}$	$\frac{4.87}{4.87}$	$\frac{16.67}{17.80}$	64
20	214-215 (разл.)	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	$\frac{60.92}{59.15}$	$\frac{4.25}{4.11}$	$\frac{21.14}{22.42}$	68
21	205-207 (разл.)	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃	$\frac{61.23}{60.31}$	$\frac{4.97}{4.79}$	$\frac{21.04}{22.21}$	72

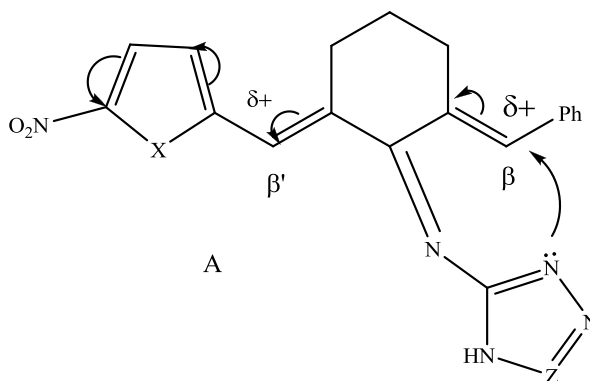
Таблица 2.1.4.2

ЯМРН ^1H – спектры илидензамещенных три(тетр)азологексагидрохиназолинов **18-21**.



Соединение	Z	X	NH (1H, c)	H ⁹ (1H,c)	H ² (1H,c)	H ⁶ (2H, м)	H ⁷ (2H, м)	H ⁸ (2H, м)
18	CH	S	8.41	5.82	8.00	2.76-3.26	1.24-1.85	1.96-2.26
19	N	S	10.91	6.16	-	2.72-3.12	1.26-1.87	2.01-2.17
20	CH	O	8.21	5.84	8.02	2.82-3.08	1.23-1.36	1.80-2.17
21	N	O	10.45	6.13	-	2.77-3.22	1.18-1.83	1.98-2.15

Три(тетр)азолохиназолины с нитрогетарильными заместителями **18-21** реализуются в форме только одного из возможных изомеров. Региоспецифичность реакций можно объяснить электронным влиянием нитрогруппы (-I, -M) и геометрией субстратов. Согласно РСА 6-бензилиден-2-фурилметиленциклогексана /95/, гетарильный фрагмент расположен в плоскости связей $C=C-C=O$, а фенильный – под углом, что приводит, из-за различия в степени сопряжения, к существенному различию в активности реакционных центров (β, β'). Введение электроноакцепторного заместителя приводит к смещению электронной плотности по цепи сопряжения увеличивая частичный положительный заряд в промежуточно образующемся имине А на β -центре, что определяет направление нуклеофильной атаки:

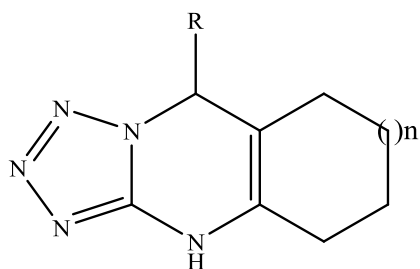


Таким образом, двухкомпонентная конденсация приводит к образованию нитрогетарилидензамещенных три(тетр)азолохиназолинов только линейного строения.

Три(тетр)азолоцикланопиримидины, имеют в своем составе несколько реакционных центров, что создает возможность их модификации.

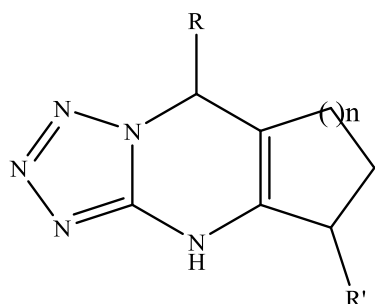
2.2 Реакции азолоцикланодигидропиримидинов

Нами изучены реакции алкилирования, окисления полученных тетразолоцикланодигидропиримидинов, отличающихся размером алицикла (C_5 - C_8), природой и положением замещающих групп в пиримидиновом фрагменте, алицикле и выявлены особенности их превращений под действием различных реагентов.



$n=1-3$

$R = \text{Ph, тιοфен-2-ил, фуран-2-ил, } C_6H_4OMe-4, C_6H_4NO_2-3$



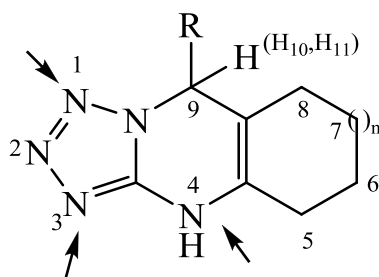
$n=1,2$

$R = \text{Ph, тιοфен-2-ил}$ $R' = \text{Ph, тιοфен-2-ил, } \text{---} \text{CH=CH---} \text{---} \text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2 \text{---}$ $X = \text{O, S}$

2.2.1 Алкилирование азолоцикланодигидропиримидинов

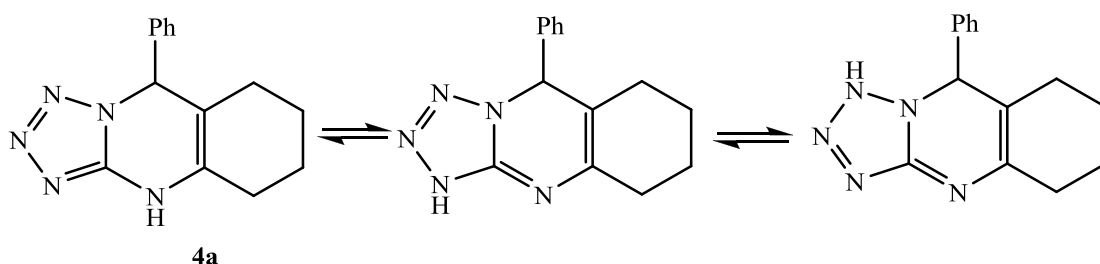
Введение к атому азота заместителей позволяет усилить или модифицировать биологические свойства. Немногочисленные литературные сведения об алкилировании (метилование, бензилирование) триазолодигидропиримидинов показывают, что реакция протекает селективно по енаминному азоту, либо с образованием изомерных N-алкилзамещенных по пиримидиновому или по азольному фрагментам /40, 60/. Алкилирование азолоцикланодигидропиримидинов ранее не изучалось.

В синтезированных нами тетразолоцикланодигидропиримидинах при моноалкилировании могут затрагиваться 3 реакционных центра N(1), N(3), N(4), вследствие переноса протона.



Обменные процессы были зарегистрированы нами при выдерживании соединения **4a** в растворе CDCl_3 при 20°C в ампуле ЯМР спектрометра по появлению трех синглетных сигналов NH протона.

Через 15 мин после растворения образца **4** наблюдалось уширение сигнала NH – протона (9.16 м.д.), образование трёх сигналов (9.19, 9.14, 9.09 м.д.) (рис. 2.2.1.1 а,б).



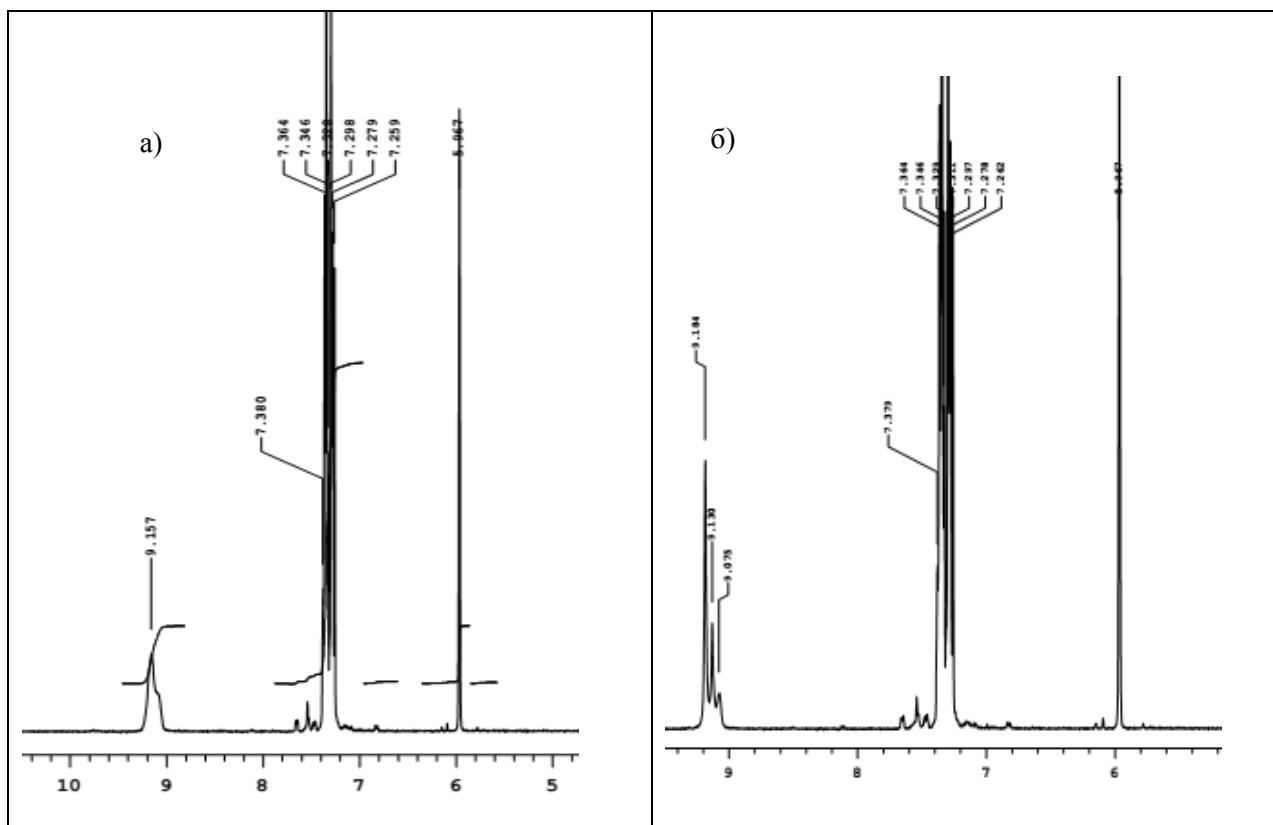
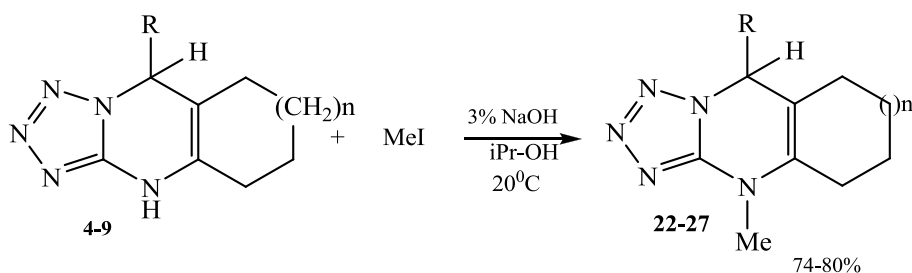


Рис. 2.2.1.1 ЯМР ^1H спектры 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (**4a**): а) начало опыта (20°C); б) через 30 мин, 20°C.

Нами осуществлено метилирование тетразолоцикланодигидропиримидинов **4-9**, содержащих в пиримидиновом цикле фенильный (тиенильный) заместители и отличающихся размером приконденсированного алицикла ($\text{C}_6\text{-C}_8$). Реакция проводилась под действием йодистого метила в 3% растворе NaOH в изопропиловом спирте при комнатной температуре, что привело к образованию продуктов избирательного алкилирования атома азота пиримидинового фрагмента - N-метилтетразолоцикланопиримидинов **22-27** с хорошими выходами (74-80%).



$n=1$: R=Ph (**4,22**), тиофен-2-ил (**7,25**); $n=2$: R=Ph (**5,23**), тиофен-2-ил (**8,26**); $n=3$: R=Ph (**6,24**), тиофен-2-ил (**9,27**)

В ЯМР ^1H спектрах продуктов алкилирования присутствуют синглетные сигналы протонов $\text{H}^{9(10,11)}$ (5.93 - 6.08 м.д.), метильных (3.48-3.53 м.д.), ароматических (7.23-7.36 м.д.), алифатических протонов (1.60-2.45 м.д.), при отсутствии синглета протона NH , характерного для исходных соединений (рис. 2.2.1.2).

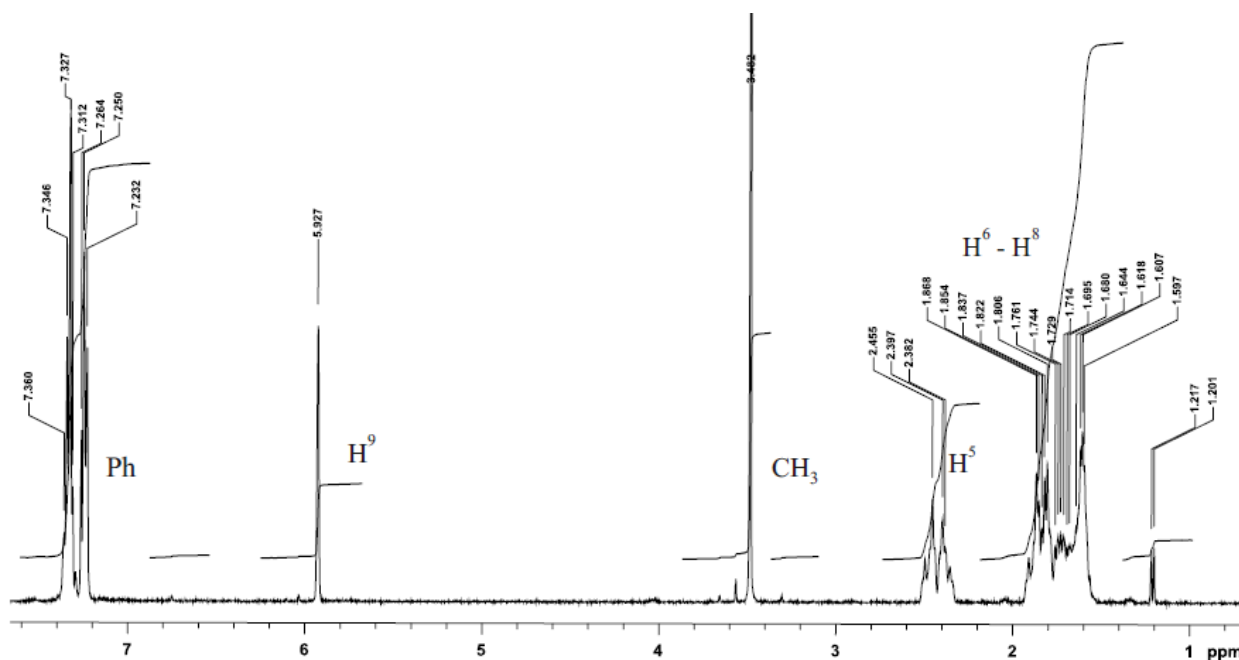


Рис. 2.2.1.2 ЯМР ^1H -спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (**22**).

Направление реакции определено с привлечением данных экспериментов НМВС ^1H - ^{13}C и NOE ^1H на примере 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (**22**). В спектре НМВС отмечено взаимодействие протонов CH_3 -группы (3.48 м.д.) с sp^2 -гибридизованными атомами C_{3a} (151.7 м.д.), C_{4a} (130.2 м.д.). (Приложение, рис. № 11-14).

В спектре NOE при селективном насыщении протонов CH_3 -группы регистрируется ядерный эффект Оверхаузера: увеличение интенсивности сигналов алициклических протонов H^5 (рис.2.2.1.3). Также при селективном насыщении протонов H^9 наблюдается увеличение интенсивности сигналов

орто-протонов бензольного кольца (7.21 м.д.) и алициклических протонов Н⁸ (1.78-1.88 м.д.)(рис.2.2.1.4).

Характеристики продуктов алкилирования три(тетр)азолоцикланопиримидинов и данные спектров представлены в табл. 2.2.1.1 и 2.2.1.2.

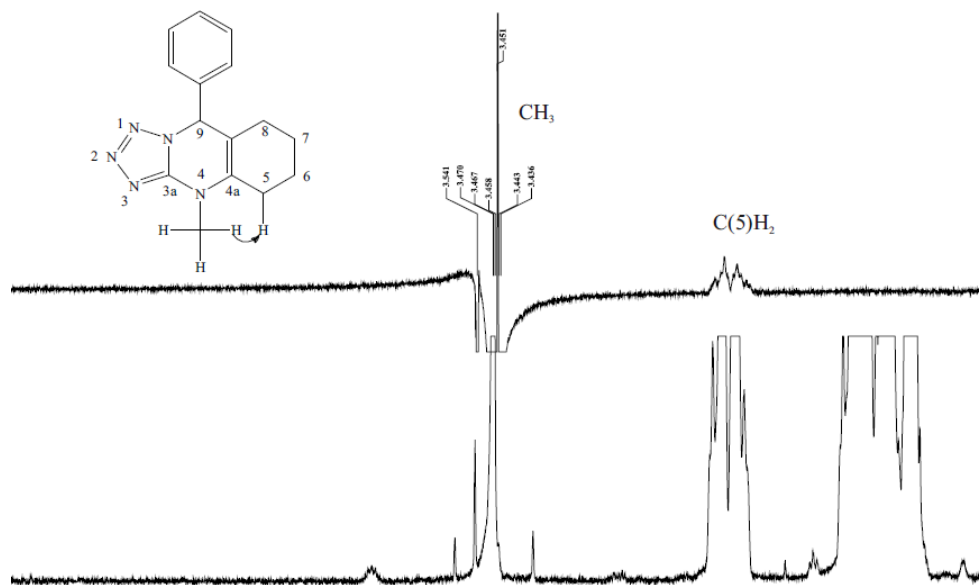


Рис. 2.2.1.3 NOE спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (22) при селективном насыщении протонов CH₃-группы.

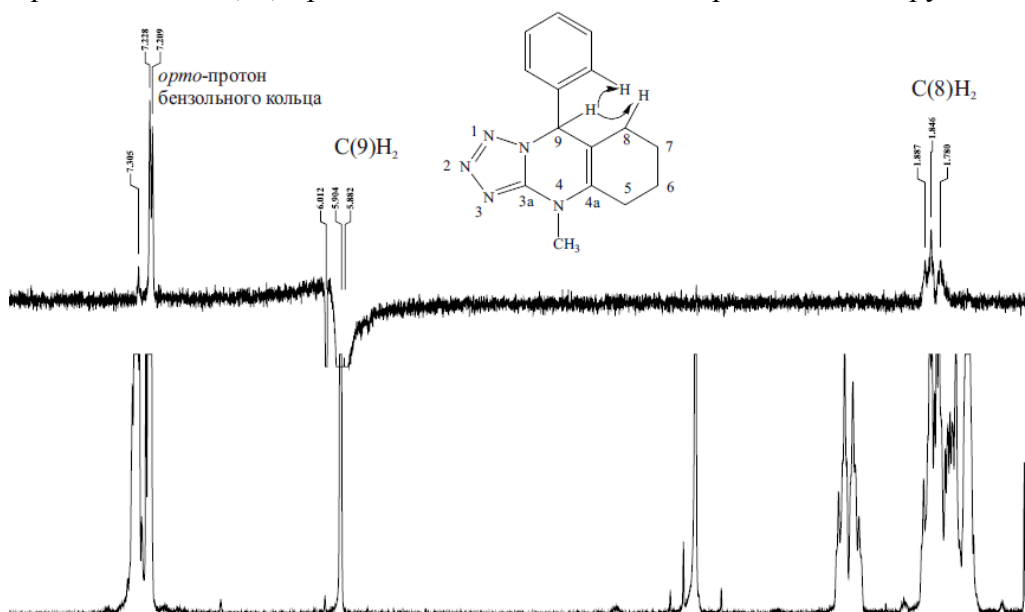
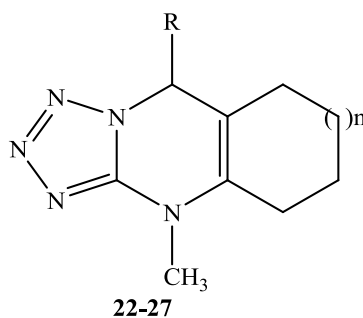


Рис. 2.2.1.4 NOE спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (22) при селективном насыщении протонов Н⁹.

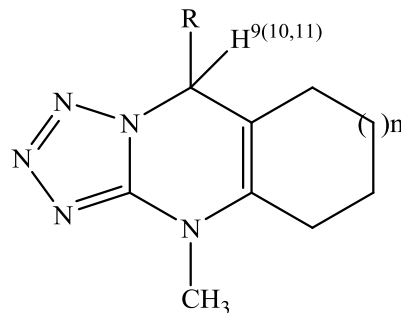
Таблица 2.2.1.1

Характеристики 4-метилтетразолоцикланодигидропиримидинов **22-27**

Соедине ние	n	R	Брутто- формула	Найдено% Вычислено%				Тпл, °C	Выход %
				C	N	H	S		
22	1	Ph	C ₁₅ H ₁₇ N ₅	$\frac{67,94}{67,39}$	$\frac{27,30}{26,20}$	$\frac{6,85}{6,41}$	-	123-125	80
23	2	Ph	C ₁₆ H ₁₉ N ₅	$\frac{68,76}{68,30}$	$\frac{25,63}{24,89}$	$\frac{7,15}{6,81}$	-	128-131	74
24	3	Ph	C ₁₇ H ₂₁ N ₅	$\frac{68,96}{69,12}$	$\frac{23,86}{23,71}$	$\frac{7,18}{7,17}$	-	132-134	79
25	1	Th	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ S	$\frac{56,83}{57,12}$	$\frac{26,01}{25,62}$	$\frac{5,24}{5,53}$	$\frac{11,92}{11,73}$	121-123	68
26	2	Th	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ S	$\frac{58,96}{58,51}$	$\frac{24,01}{24,37}$	$\frac{6,32}{5,96}$	$\frac{10,71}{11,16}$	133-135	71
27	3	Th	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ S	$\frac{60,11}{59,77}$	$\frac{23,46}{23,24}$	$\frac{5,87}{6,35}$	$\frac{10,56}{10,64}$	142-143	74

Таблица 2.2.1.2

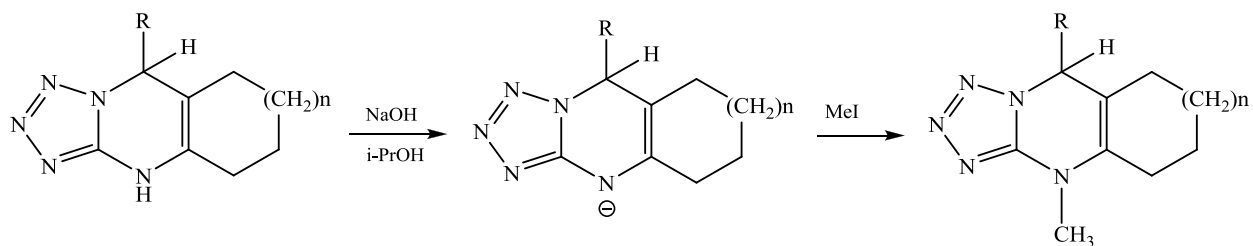
ЯМРН ^1H – спектры 4-метилтетразолоцикланодигидропиримидинов **22-27**

**22-27**

Соединение	n	R	H ⁹ (1H,с)	Me (1H,с)	Ph (5H,м)	H ³ -H ⁵ (тиофена)	(CH ₂) _n (м)
1	2	3	4	5	6	7	8
22	1	Ph	5.93	3.48	7.23-7.37	-	2.45-2.38 (2H, м, H ⁵); 1.81-1.87 (2H, м, H ⁸); 1.68-1.76 (2H, м, H ⁶); 1.60-1.64 (2H, м, H ⁷)
23	2	Ph	5.97	3.46	7.18-7.37	-	2.56–2.55 (2H, м, H ⁵); 2.04-1.24 (8H, м, H ⁶ – H ⁹)
24	3	Ph	6.04	3.53	7.25-7.38	-	2.44-2.62 (2H, м, H ⁵); 1.45-2.17 (10H, м, H ⁶ – H ¹⁰)

Продолжение табл. 2.2.1.2.

1	2	3	4	5	6	7	8
25	1	Th	6.25	3.59	-	6.98-7.38	2.37-2.51 (2H, H ⁵); 1.70-2.02 (6H, м, H ⁶ – H ⁸)
26	2	Th	6.29	3.66	-	6.96-7.31	2.37-2.51 (2H, м, H ⁵); 1.69-2.02 (8H, м, H ⁶ – H ⁹)
27	3	Th	6.41	3.70	-	6.97-7.30	2.62-2.69 (2H, м, H ⁵); 2.48-2.52 (2H, м, H ¹⁰); 2.29- 1.43 (8H, м, H ⁶ -H ⁹)



Таким образом, метилирование выбранных соединений протекает полностью селективно по енаминному атому азота пиримидинового цикла, что можно объяснить первичным депротонированием кислотного NH-протона под действием щелочи, обуславливающим направление последующей атаки электрофила.

2.2.2. Окислительное дегидрирование азолоцикланодигидропиримидинов

При окислении в широком смысле этого слова окисляемое вещество обедняется электронами. В органической химии под окислением обычно понимают прямое введение кислорода в молекулу органического соединения, или обеднение ее водородом. Основное внимание уделяется реакциям, в процессе которых действию окислителя подвергается основа органической молекулы – ее скелет. Механизмы многих реакций окисления точно не установлены. Бесспорным можно лишь считать, что органическое вещество проявляет нуклеофильные свойства, предоставляя электроны атакующему агенту (катиону или радикалу). Ход окисления, а также его глубина определяются не только специфичностью действия окислителя, природой окисляемого вещества, но и условиями реакции (температура, растворитель, разбавление).

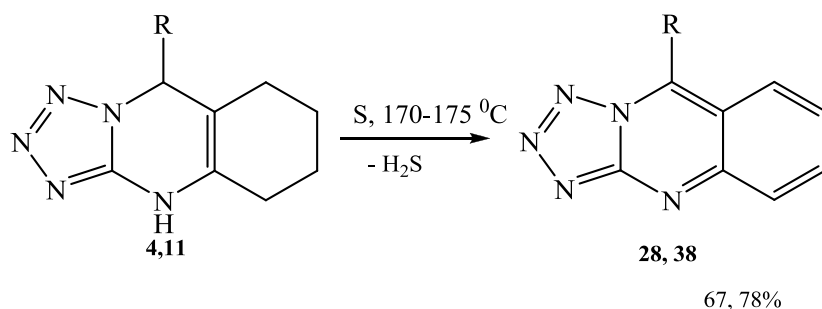
В литературе широко описано окислительное дегидрирование частично насыщенных пиридиновых и пиримидиновых систем различными агентами /38, 57/. Однако, окисление азологидрохиназолинов, - цикланодигидропиримидинов представлено единичными примерами /40,58/. Окисление полученных нами тетразолоцикланодигидропиримидинов может протекать по различным направлениям с участием дигидропиримидинового фрагмента, алицикла, либо с участием гетеро- и алициклов.

Среди окислителей нами были выбраны сера, нитрит натрия в уксусной кислоте, хромовый ангидрид в уксусной кислоте, гидроксид натрия в изопропиловом спирте, позволяющие проводить реакцию в разных условиях (варьирование температурного режима, основности среды) и которые ранее использовались для дегидрирования родственно построенных систем /40, 55/.

2.2.2.1 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланодигидропиримидинов под действием серы.

2.2.2.1.1 Окислительное дегидрирование тетразологексагидрохиназолинов

Исчерпывающее дегидрирование гетероциклического и циклогексанового фрагментов протекает при сплавлении 9-арилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолинов (**4,11**) с серой (соотношение субстрат: реагент = 1: 10, 170-175°C) в круглодонной колбе, снабженной газоотводной трубкой, один конец которой опущен в насыщенный водный раствор NaHCO₃ для поглощения выделяющегося сероводорода. Окончание реакции (~2 часа) определялось по прекращению выделения сероводорода. Введение электронодонорной метоксигруппы в бензольное кольцо привело к увеличению выхода продукта **38** (78%) по сравнению с фенилзамещенным аналогом **28** (67%).



R= Ph (**4, 28**), C₆H₄OMe-4 (**11, 38**)

В отличие от бесцветных кристаллов исходного соединения, кристаллы продуктов дегидрирования **28,38** имеют оранжевый цвет (из-за наличия протяженной хромофорной цепи сопряжения) и имеют более низкую температуру плавления (из-за отсутствия МВС). Так 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолин (**28**) плавится при 125-127 °C, а исходное соединение **4** при 221-224 °C.

В спектре ЯМР ¹H присутствуют только мультиплеты ароматических протонов (7.97-7.02 м.д.), отсутствуют сигналы C-H протонов пиримидинового фрагмента Н⁹ (5.96, 5.93 м.д.) и NH (9.74, 9.58 м.д.), характерные для исходных соединений.

В спектре ЯМР¹³C, наблюдаются сигналы только ароматических sp² гибридных атомов углерода (123.06-137.12 м.д.) (рис. 2.2.2.1.1.1).

В ИК-спектрах отсутствует полоса валентных колебаний связи NH (3288 см⁻¹), сохраняются полосы валентных колебаний C=C (1640, 1676 см⁻¹) и N=N (1575 см⁻¹), C=N связей (1502 см⁻¹).

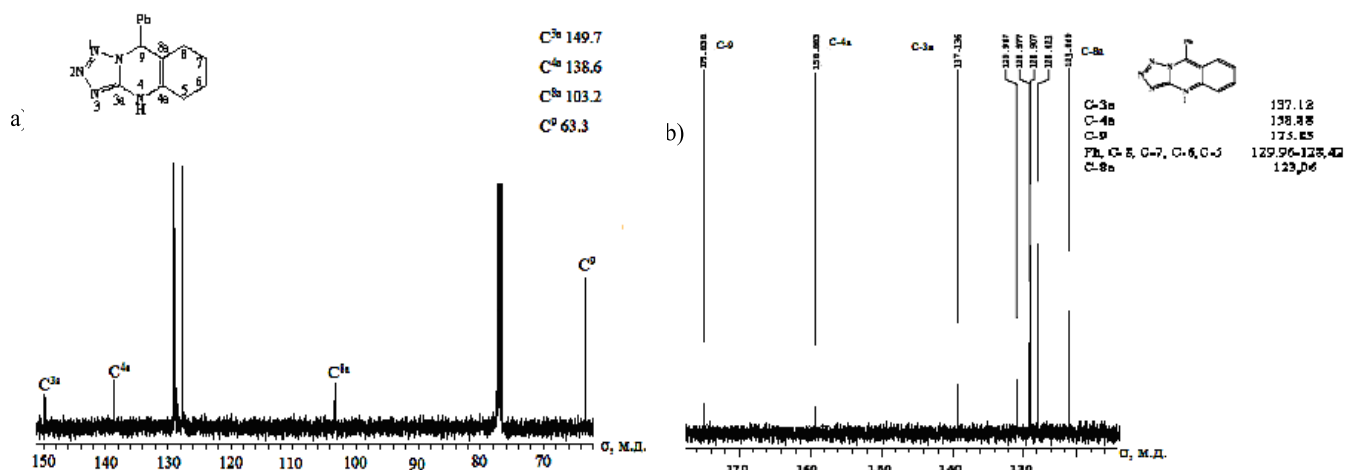
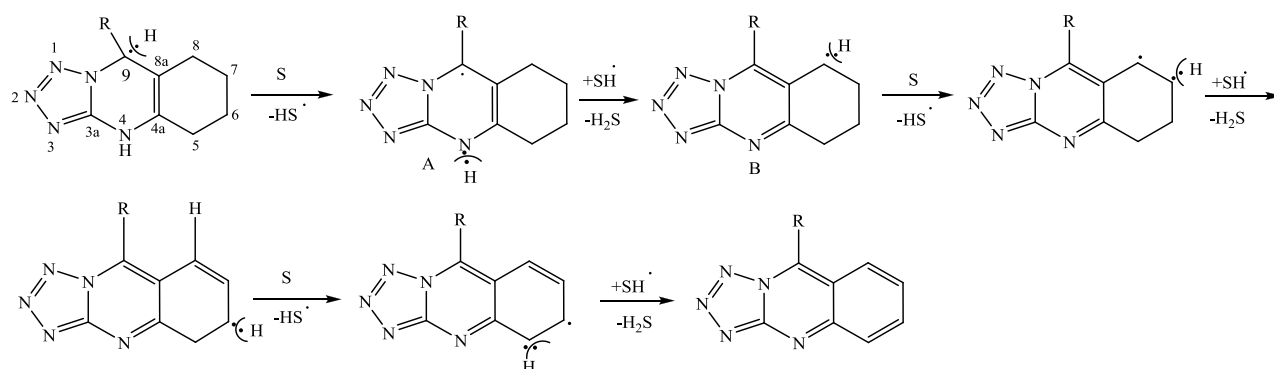
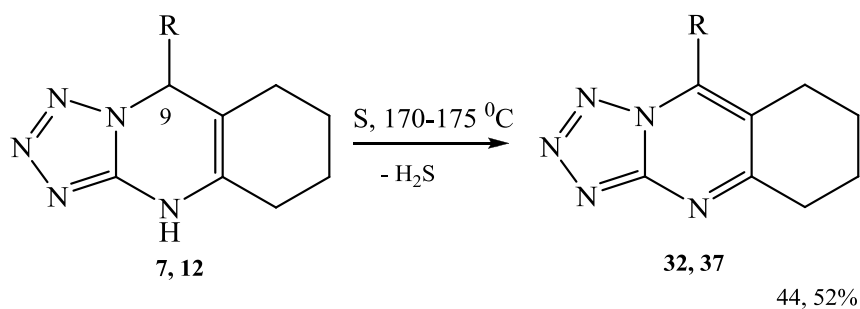


Рис. 2.2.2.1.1.1 Фрагменты ЯМР ¹³C спектров: а) 9-фенилтетразоло[5,1-б]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (1); б) 9-фенилтетразоло[5,1-б]хиназолина(28)

Вероятную схему дегидрирования можно представить как первичное отщепление под действием элементарной серы подвижного атома водорода Н⁹ с образованием устойчивого радикала бензильного типа А, стабилизирующегося выбросом атома водорода при гомолитическом разрыве связи NH и возникновением интермедиата В – продукта дегидрирования пиримидинового цикла. Дегидрирование алицикла протекает по той же схеме с участием подвижного аллильного атома водорода. Движущей силой этого процесса является формирование бензольного цикла, стабилизированного сопряжением.



Особенностью дегидрирования в тех же условиях 9-(3-нитрофенил)тетразологексагидрохиназолина **12** и его тиенилзамещенного аналога **7** является избирательная ароматизация пиримидинового фрагмента с образованием тетразолотетрагидрохиназолинов **32**, **37** с выходом 44, 52%.

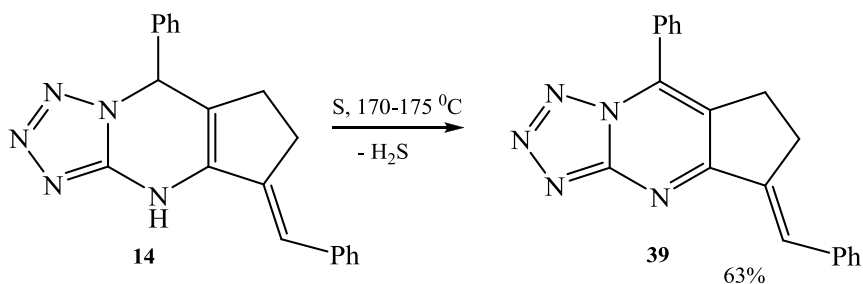


R= тиофен-2-ил (**7**, **32**), C₆H₄ NO₂-3 (**12**, **37**)

В спектрах ЯМР ¹H отсутствуют сигналы протонов Н⁹ (6.31 м.д.) и NH (9.94 м.д.), сохраняются сигналы протонов тиенильного заместителя (7.20-7.22 м.д.), алициклического фрагмента (1.26-2.18 м.д.) (табл 2.2.2.4.2). (Приложение, рис. № 14).

В этом случае реакция останавливается на промежуточной стадии ароматизации гетерокольца, что является косвенным подтверждением поэтапного процесса окисления. Реакцию не удастся провести до конца из-за сильного осмоления реакционной смеси. Вероятно, в жестких условиях (170-175 °C) протекают внутри- и межмолекулярные окислительные процессы с участием нитрогруппы, тиенильного заместителя, что приводит к продуктам дальнейших глубоких превращений.

В этом же направлении протекает и окислительное дегидрирование 5-бензилиден-8-фенилтетразоло[1,5-а]циклопента[д]-4,8-дигидропиримидина (**14**) с образованием продукта ароматизации пиримидинового фрагмента – 5-бензилиден-8-фенилтетразоло[1,5-а]циклопента[д]пиримидина (**39**), вероятно, из-за акцепторного влияния илиденового заместителя и невозможности формирования ароматического кольца.

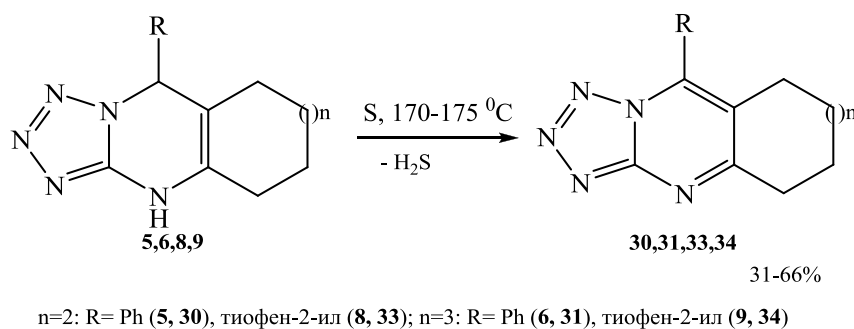


В спектре ЯМР ^1H соединения **39** отсутствуют ключевые сигналы протонов NH (9.45 м.д.) и H^8 (6.36 м.д.), при сохранении сигналов алифатических протонов (3,89 – 2,97 м.д.) (табл. 2.2.2.4.2).

2.2.2.1.2 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланодигидропиримидинов

С целью выявления влияния размера приконденсированного алицикла на направление окисления нами изучены в тех же условиях превращения гомологов 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (**4**), содержащих циклогептановое и циклооктановое кольцо – 10-фенилтетразоло[1,5-*a*]циклогепта[*d*]-4,10-дигидропиримидина (**5**), 11-фенилтетразоло[1,5-*a*]циклоокта[*d*]-4,11-дигидропиримидина (**6**).

При увеличении размера алицикла (C_7, C_8) были получены продукты ароматизации пиримидинового фрагмента – 10-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидин (**30**) и 11-фенил-тетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]пиримидин (**31**) с выходами 63-66%.



В спектрах ЯМР ^1H полученных веществ отсутствуют сигналы протонов H^{10} (6.02 м.д.) и H^{11} (6.08 м.д.), характерные для исходных тетразоло[5,1-*b*]цикланодигидропиримидинов **5,6**; наблюдается смещение сигналов алифатических протонов в слабое поле (1.25 – 2.89 м.д.). (Приложение, рис. № 15-18).

Аналогично протекает и дегидрирование тиенилзамещенных тетразолоцикланопиримидинов **8,9** с образованием продуктов ароматизации пиримидинового фрагмента – 10-(тиофен-2-ил)-тетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидина (**33**), 11-(тиофен-2-ил)-тетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]пиримидина (**34**). Выходы последних не превышают 34% из-за

частичного осмоления реакционной смеси, чему способствует присутствие тиенильного заместителя.

В спектрах ЯМР ^1H имеются сигналы протонов тиенильного заместителя (7.20-7.84 м.д.), алициклического фрагмента (1.25-3.41 м.д.). (Приложение, рис. № 19, 20).

Вероятно в случае тетразолоцикланодигидропиримидинов аннелированных карбоциклами C_7 , C_8 (**5,6,8,9**) дегидрирование алициклического фрагмента затруднено из-за конформационных особенностей алицикла, препятствующих образованию связей $\text{C}=\text{C}$, сопряжению. Так, согласно известным данным РСА 11-(фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина восьмичленный алициклический фрагмент разупорядочен (рис. 2.2.1.1.2.1) /76/.

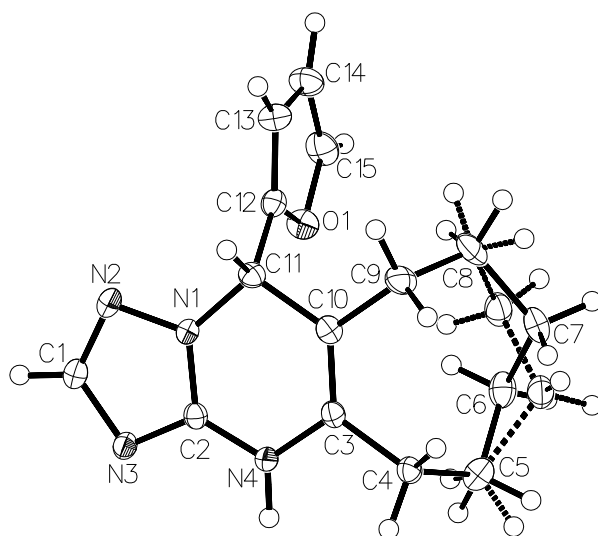


Рис. 2.2.1.1.2.1 Структура молекулы 11-(фуран-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина по данным РСА.

В то время как молекула аналогично построенной системы, содержащей приконденсированный шестичленный алициклический фрагмент - 9-(фуран-2-ил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина имеет жесткое трициклическое строение/77/; фрагмент циклогексанового кольца в области двойной связи почти выплощен - торсионный угол $\text{C}(3)$ -

C(2)-C(7)-C(6) составляет $1.25(16)^\circ$, что предопределяет формирование устойчивого бензольного кольца (рис. 2.2.1.1.2.2).

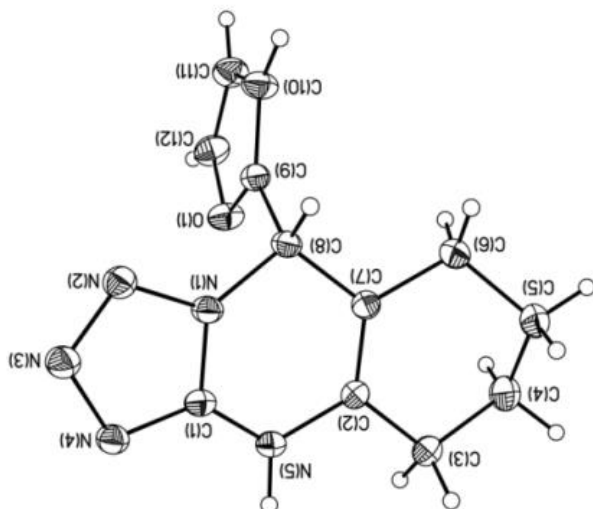
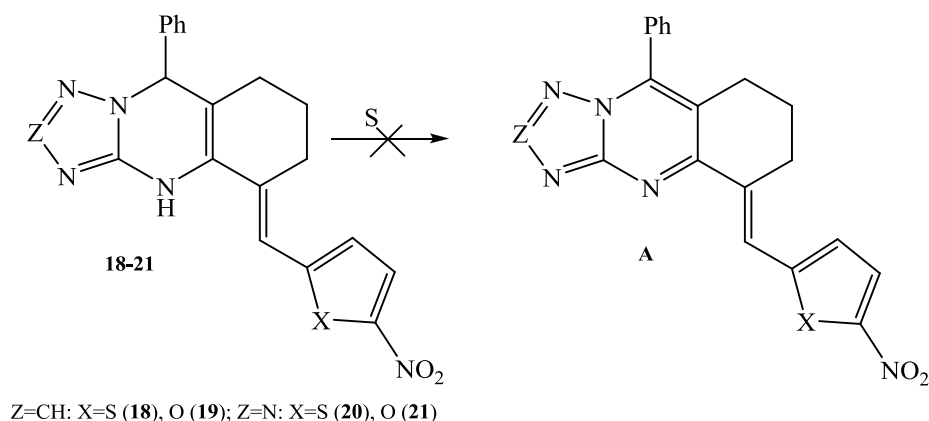
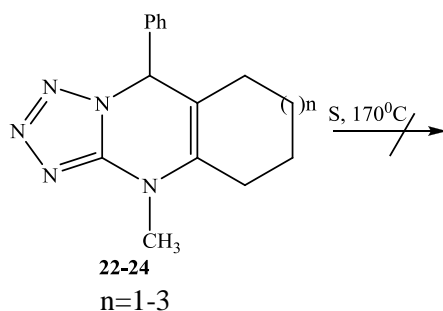


Рис. 2.2.1.1.2.2 Структура молекулы 9-(фуран-2-ил)тетразоло[5,1-а]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохинолина (**10**) по данным РСА.

При окислении в выбранных условиях илидензамещенных систем **18-21** из-за влияния акцепторного заместителя вместо ожидаемого продукта ароматизации **A** получена сложная смесь.



4-Метилзамещенные тетразолоцикланодигидропиримидины **22-24** окислительному дегидрированию не подвергаются, вероятно, из-за трудности разрыва связи N–C.

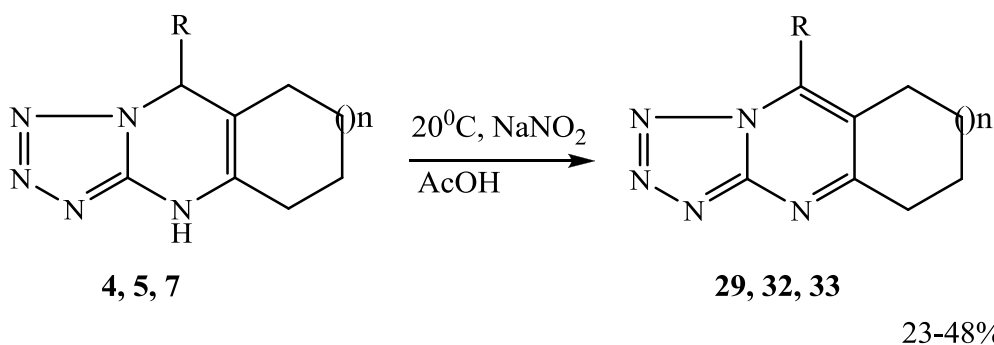


Таким образом, направление и возможность окислительного дегидрирования под действием серы азолоцикландигидропиримидинов определяется размером алицикла, природой замещающих групп в пиримидиновом и алициклическом фрагментах, и может быть использовано для синтеза полностью ароматических систем **28, 38**, тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_7, C_8 **30,31,33,34**. Однако использование серы требует жестких условий (высокие температуры), что вызывает осмоление реакционной смеси. В связи с этим, мы использовали в качестве окислителей иные реагенты, позволяющие проводить процесс в более мягких условиях.

2.2.2.2 Окислительное дегидрирование

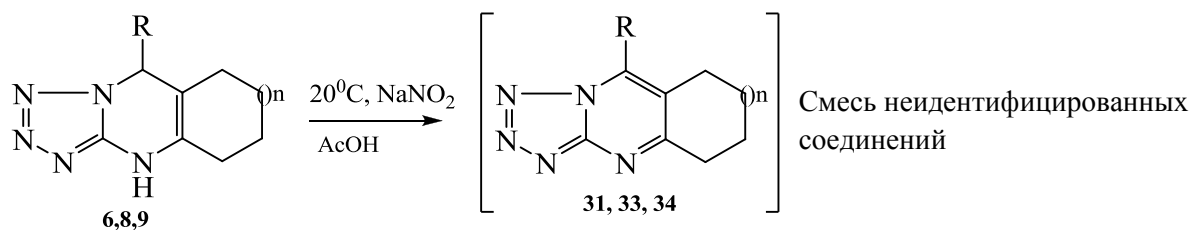
тетразолоцикланодигидропиримидинов под действием нитрита натрия в уксусной кислоте

При использовании вместо серы в качестве окислителя NaNO_2 в ледяной AcOH , в мягких условиях (выдерживание реагентов при соотношении = 1:2, при комнатной температуре), исходя из тетразолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами $\text{C}_6\text{-C}_8$ (**4-9**) были получены продукты ароматизации пиримидинового цикла **29, 32, 33** независимо от размера приконденсированного алицикла и природы заместителя (фенил, тиофен-2-ил). Окислителем в этом процессе является азотистая кислота, выделяющаяся *in situ*. В ходе реакции образуется оксид азота (II), который быстро окисляется кислородом до оксида азота (IV), по выделению которого контролируется реакция.

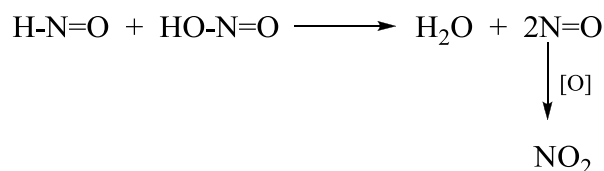
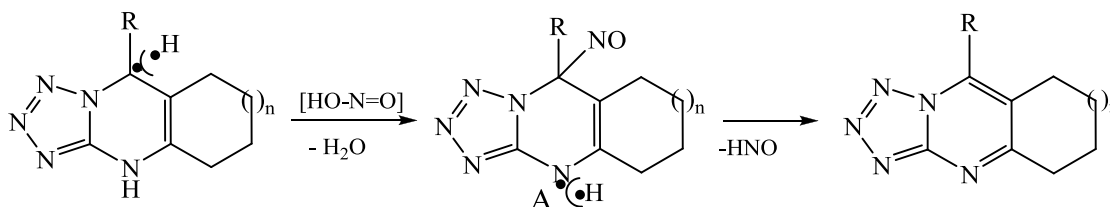
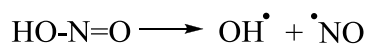
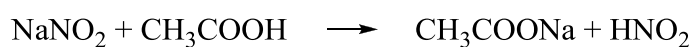


n-1: R=Ph(**4, 22**), тиофен-2-ил (**7, 25**); n=2: R=Ph (**5, 23**)

При окислении тиенилзамещенных циклогепта(окта)тетразолодигидропиримидинов **8, 9** и 11-фенилтетразоло[1,5-а]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина (**6**), образуется сложная смесь трудно идентифицируемых соединений. На ТСХ регистрируется исчезновение пятна исходного соединения и возникновение новых соединений, одним из которых является продукт ароматизации гетерокольца (в качестве свидетеля использовались индивидуальные соединения **31, 33, 34**, полученные при окислительном дегидрировании исходных веществ под действием серы).



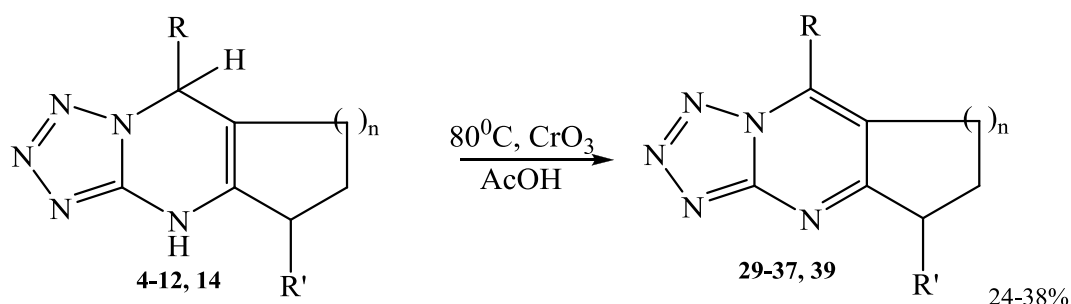
Вероятную схему реакции можно представить как процесс, протекающий по радикальному механизму с участием атома водорода пиримидинового цикла и атома водорода при азоте.



Достоинством данного способа окисления, примененного для получения азолопиримидинов, аннелированных карбоциклом C_6 , C_7 , не содержащих ацидофобные заместители являются мягкие условия реакции. Однако, возможное побочное протекание нитрозирования, ацидофобность тиофенового заместителя приводят к низким выходам продуктов.

2.2.2.3 Окислительное дегидрирование тетраолоцикланопиримидинов под действием хромового ангидрида

К наиболее часто применяемым окислителям относится хромовый ангидрид в растворе ледяной уксусной кислоты, действие которого заключается в выделении активного кислорода. Нами использован этот реагент для окисления тетраолодигидропиримидинов, различающихся размером приконденсированного карбоцикла (C_5-C_8), заместителями у атома углерода пиримидинового цикла (фенил, тиенил, фурил, 4-метоксифенил, 3-нитрофенил), у атома азота (метил), в алициклическом фрагменте. Реакция проводилась в ледяной уксусной кислоте при кипячении исходных соединений при $80^{\circ}C$ в соотношении субстрат : реагент = 1:2. При этом были получены продукты ароматизации пиримидинового фрагмента **29-37, 39** (как и при использовании $NaNO_2$ в $AcOH$).

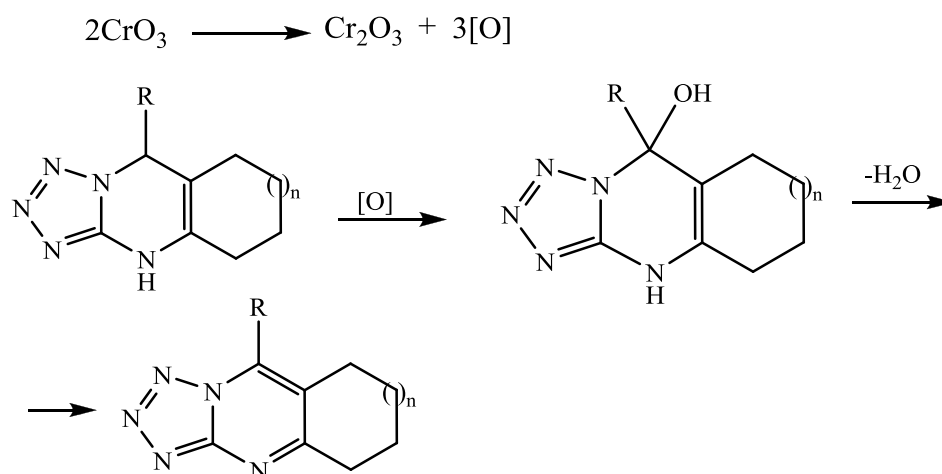


$n=1$: $R=Ph$, $R'=-CH=Ph$ (**14, 39**); $n=2$: $R=Ph$ (**4, 29**), тиофен-2-ил (**7, 32**), фуран-2-ил (**10, 35**) C_6H_4OMe-4 (**11, 36**), $C_6H_4-NO_2-3$ (**12, 37**); $n=3$: $R=Ph$ (**5, 30**), тиофен-2-ил (**8, 33**); $n=4$: $R=Ph$ (**6, 31**), тиофен-2-ил (**9, 34**)

Физические константы и спектральные характеристики (ЯМР 1H , ^{13}C) синтезированных веществ совпадали с полученными продуктами при использовании иных окислителей (табл. 2.2.2.1.4.1, табл. 2.2.2.1.4.2). (Приложение рис. 21-24).

Окрашивание реакционной смеси в зеленый цвет указывает на окончание реакции. Вероятно, схема окисления включает действие активного кислорода на наиболее окисленный метиновый атом углерода пиримидинового цикла с образованием карбинола А и последующую

дегидратацию, с возникновением ароматического пиримидинового цикла, стабилизированного сопряжением.

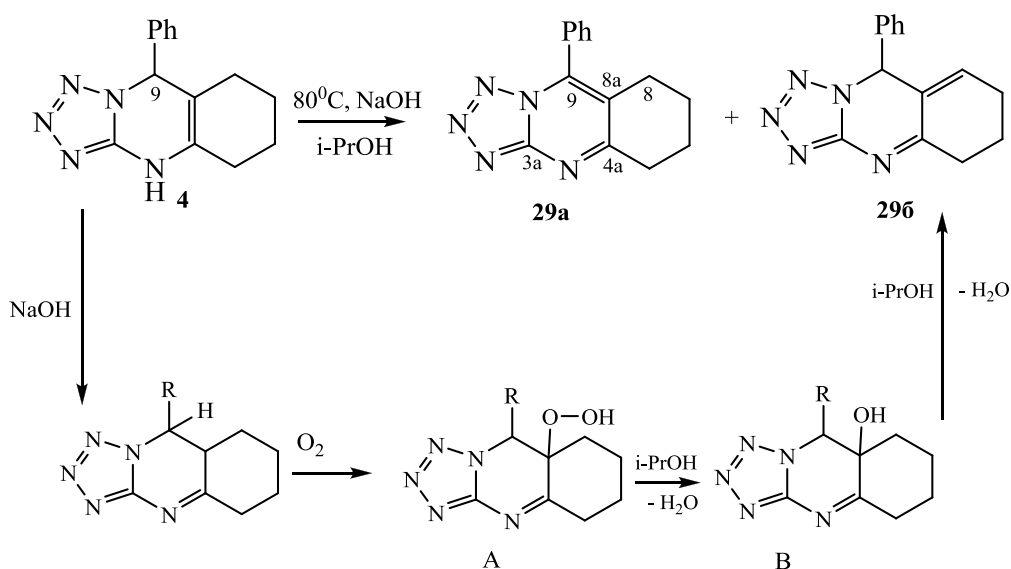


Наличие в субстрате ацидофобных тиенильного и фурильного заместителей приводит к снижению выходов продуктов **32-35** (18-29%) по сравнению с фенилзамещенными аналогами **29-31** (33-38%).

Таким образом, использование хромового ангидрида, позволяет целенаправленно проводить окислительное дегидрирование пиримидинового цикла тетразолоцикланодигидропиримидинов вне зависимости от размера алицилического фрагмента и природы заместителя (в отличие от NaNO_2 в AcOH), не требует жестких условий реакций (по сравнению с S).

2.2.2.4. Окислительное дегидрирование азологидрохиназолинов в среде NaOH-iPrOH

В экологическом и экономическом плане использование кислорода воздуха в качестве окислителя является предпочтительным способом окисления. В литературе описаны примеры окисления азолодигидропиримидинов в спиртовых (этиловый, изопропиловый) растворах щелочи (NaOH) [37-40]. Нами использован данный способ для окисления 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (**4**) (нагревание, 80°C). При этом получена смесь изомеров **29a,б**, отличающихся положением двойных связей в хиназолиновом фрагменте.

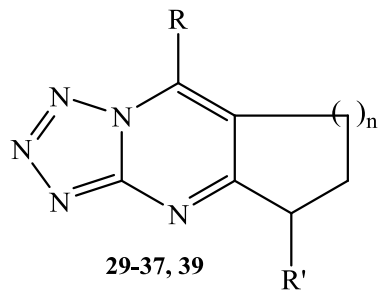


В ЯМР ¹H спектре смеси последних отсутствует сигнал протона NH (9.74 м.д.), сохраняется синглет протона H⁹ (5.96 м.д.). В ЯМР ¹³C спектре наблюдается удвоение сигналов sp³ гибридных атомов углерода C₅ (23.21 м.д.), C₆ (25.45 м.д.), C₇ (27.30 м.д.), проявляющихся одинаково для изомеров **29a, 29б**; присутствуют сигнал атома C₈ при 28.13 м.д. (для соединения **29a**), и атома C₉ – при 48.72 м.д. (для соединения **29б**). В области слабых полей. наблюдаются сигналы sp² гибридных атомов углерода C_{3a} (143.54 м.д.), C_{4a} (138.02 м.д.), C₉ (120.35 м.д.) для соединения **29a**, и сигналы C_{3a} (142.67 м.д.), C_{4a} (133.52 м.д.), C₈ (114.86 м.д.) для соединения **29б**.

Вероятно, под действием щелочи происходит енамин-иминная изомеризация, атака кислорода по третичному атому углерода с образованием гидроперикиси А, ее восстановление до карбинола В и последующая дегидратация с участием соседних атомов водорода, чему способствует изопропиловый спирт.

Данный способ окисления тетразологексагидрохиназолина, осложнен образованием смеси изомерных продуктов окислительного дегидрирования.

Таблица 2.2.2.4.1

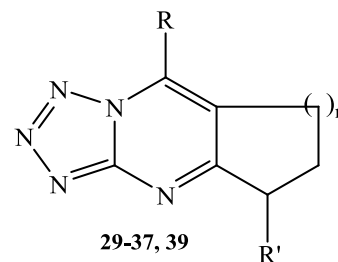
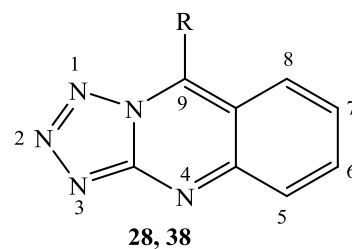
Характеристики тетразолоцикланопиримидинов **29-37, 39**

Исходное соединение	Продукт окисления	Значение			Брутто- формула	<u>Найдено, %</u> <u>Вычислено, %</u>				Т _{пл} , °C	Выход, % при использовании различных окислителей		
		n	R	R'		C	H	N	S		S	NaNO ₂ /AcOH	CrO ₃ /AcOH
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4	29	2	Ph	H	C ₁₄ H ₁₃ N ₅	$\frac{66.40}{66.92}$	$\frac{5.93}{5.21}$	$\frac{27.87}{27.87}$	–	98-101	–	43	35
5	30	3	Ph	H	C ₁₅ H ₁₅ N ₅	$\frac{67.69}{67.90}$	$\frac{5.06}{5.70}$	$\frac{26.73}{26.40}$	–	125-127	66	43	33
6	31	4	Ph	H	C ₁₆ H ₁₇ N ₅	$\frac{68.82}{68.79}$	$\frac{6.09}{6.13}$	$\frac{25.89}{25.07}$	–	135-137	63	–	28

Продолжение табл. 2.2.2.4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7	32	2	Th	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ S	$\frac{55.83}{56.01}$	$\frac{4.89}{4.31}$	$\frac{26.89}{27.22}$	$\frac{12.11}{12.46}$	133-135	44	23	29
8	33	3	Th	H	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ S	$\frac{57.60}{57.54}$	$\frac{4.89}{4.83}$	$\frac{25.57}{25.81}$	$\frac{11.94}{11.82}$	119-120	33	–	26
9	34	4	Th	H	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	$\frac{58.60}{58.92}$	$\frac{5.57}{5.30}$	$\frac{24.12}{24.54}$	$\frac{11.71}{11.24}$	108-110	31		24
10	35	2	Fu	H	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O	$\frac{58.85}{59.74}$	$\frac{4.56}{4.60}$	$\frac{29.09}{29.03}$	–	111-113	–	48	18
11	36	2	p- OMe	H	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O	$\frac{65.03}{64.04}$	$\frac{4.13}{5.37}$	$\frac{25.52}{24.90}$	–	160-162	–	–	38
12	37	2	m- NO ₂	H	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₂	$\frac{56.85}{56.75}$	$\frac{4.24}{4.08}$	$\frac{29.56}{28.36}$	–	168-170	71	–	18
14	39	1	Ph	Ph	C ₂₀ H ₁₅ N ₅	$\frac{73.98}{73.83}$	$\frac{4.51}{4.65}$	$\frac{21.41}{21.52}$	–	107-110	63	–	44

Таблица 2.2.2.4.2

ЯМР ^1H – спектры тетразолоцикланопиримидинов **28-39**

Соединение	n	Значение R					(CH ₂) _n (м)
		Ph	H ³ -H ⁵ (тиофен-2-ил)	H ³ -H ⁵ (фуран-2-ил)	C ₆ H ₄ OMe-4	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	
1	2	3	4	5	6	7	8
28		7.94-7.09	-	-	-	-	-
29	2	7.51-7.98	-	-	-	-	2.17 -2.51 (2H, м, H ⁵); 1.89-1.61(6H, м, H ⁶ – H ⁸)
30	3	7.41-7,26	-	-	-	-	2.56–2.55 (2H, м, H ⁵); 2.04-1.94 (2H, м, H ⁹); 1.72-1.65 (4H, м, H ⁶ , H ⁸); 1.40-1.24 (2H, м, H ⁷)
31	4	7.56-7.34	-	-	-	-	2.64–2.44 (2H, м, H ⁵); 2.18-1.97 (2H, м, H ¹⁰); 1.88-1.73 (2H, м, H ⁶); 1.61-1.44 (4H, м, H ⁸ , H ⁹); 1.25-1.20 (2H, м, H ⁷)

Продолжение табл. 2.2.2.4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
32	2		7.20-7.84	-	-	-	2.94-3.41 (2H, м, H ⁵); 1.48-2.18 (4H, м, H ⁶ , H ⁸); 1.26-1.33 (2H, м, H ⁷)
33	3	-	7.19-7.82	-	-	-	2.37-2.51 (4H, м, H ⁵ , H ⁹); 1.69-2.02 (4H, м, H ⁶ , H ⁸), 1.40-1.24 (2H, м, H ⁷)
34	4	-	7.22-7.84	-	-	-	2.62-2.69 (2H, м, H ⁵); 2.48-2.52 (2H, м, H ¹⁰); 2.23-2.29 (2H, м, H ⁶); 2.08-2.12 (2H, м, H ⁹); 1.43-1.87 (4H, м, H ⁷ , H ⁸)
35	2	-	-	6.66 -7.68	-	-	1.57-3.60 м.д. (м, по 2H, CH ₂)
36	2		-	-	3.79 (3H, с); 6.86-7.24 (4H, м)	-	2.38-2.50 (2H, м, H ⁵); 1.64-1.86 (6H, м, H ⁶ – H ⁸)
37	4		-	-	-	7.55-8.22	2.43-2.47 (2H, H ⁵); 1.67-2.92 (6H, м, H ⁶ – H ⁸)
39	1	7.35-7.97	-	-	-	-	2,95-3,86 (H ⁶ -H ⁷)
38	2	7.82-7.34	-	-	-	-	-

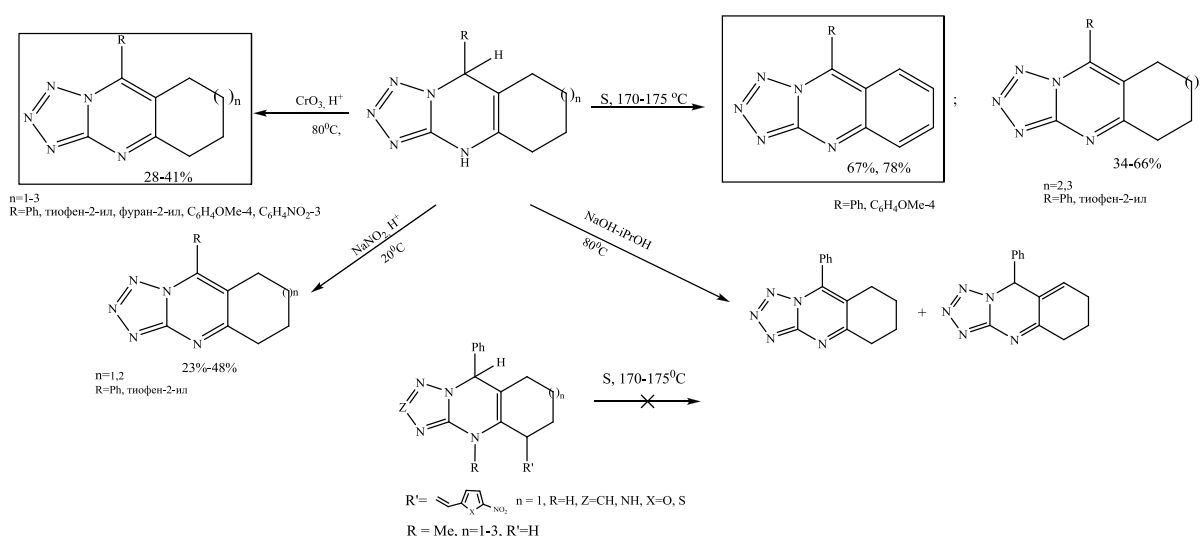
Таким образом, направление и глубина окислительного дегидрирования тетразолацикланодигидропиримидинов определяются специфичностью действия окислителя, строением субстрата и условиями реакции.

Исчерпывающая ароматизация протекает в жестких условиях (S, 170°C) и только для субстратов, содержащих циклогексановый фрагмент и фенильную, метоксифенильные группы.

Избирательное окисление пиримидинового цикла протекает при использовании в качестве окислителей нитрита натрия и хромового ангидрида в уксусной кислоте (в том числе для тиенилзамещенных субстратов).

Окисление в среде NaOH-iPrOH приводит к образованию смеси изомеров, отличающихся положением двойных связей.

Субстраты, алкилированные по пиримидиновому азоту устойчивы к действию окислителей, а нитрогетарилидензамещенные по алициклу подвергаются окислительной деструкции. Обобщенная схема окислительного дегидрирования тетразолацикланопиримидинов в различных условиях представлена ниже.



2.4. Практически значимые свойства полученных веществ

2.4.1. Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Полученные нами азолоцикланопиримидины сочетают в своей структуре ряд фармакофорных фрагментов (тиенильный, фурильный, фенильный и тетразольный, хиназолиновый), что предопределило проведение исследований по изучению их биологической активности.

С целью выявления возможных направлений биологической активности полученных нами соединений осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS /96/.

Программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) выполняет прогноз спектров биологической активности химических соединений по их структурным формулам. Прогноз осуществляется на основе анализа связей структура-активность в обучающей выборке, содержащей информацию о структуре и биологической активности более 300 тысяч органических соединений. Для компьютерного прогнозирования нами был использован демонстрационный вариант программы PASS в сети Интернет <http://www.way2drug.com/passonline>, который позволяет получить прогноз более 4 тысяч видов биологической активности со средней точностью свыше 95%.

Результаты прогноза биологической активности соединения выдаются программой PASS в виде спектра биологической активности, который включает упорядоченный список названий определенных активностей и вероятностей: P_a – вероятность наличия каждого вида активности, P_i – вероятность отсутствия каждого вида активности, которые могут принимать значения в диапазоне от нуля до единицы.

С помощью компьютерного прогноза были выявлены структуры с высокой степенью вероятности ($90\% > P_a > 50\%$) проявления различных видов активности при отсутствии нежелательных побочных эффектов.

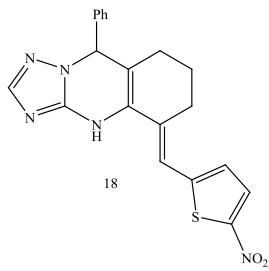
Результаты виртуального скрининга частично гидрированных азолохинозолинов и -пиримидинов, **18-21, 28-34** показали их вероятную активность в лечении заболеваний печени, и имеют перспективы использования в качестве противоопухолевых противоаллергических, противосудорожных и противовоспалительных средств.

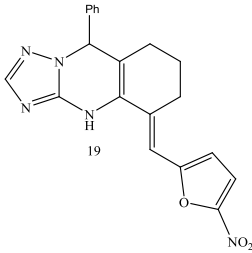
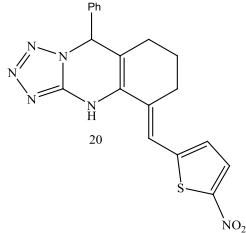
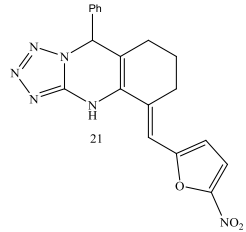
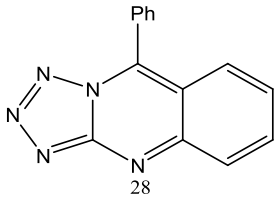
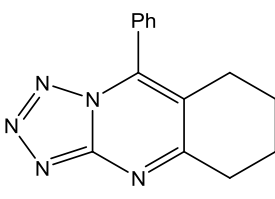
Для всех синтезированных соединений возможно проявление ингибирующего или активирующего действия определенных типов ферментов.

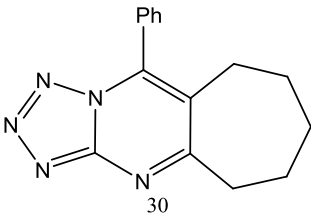
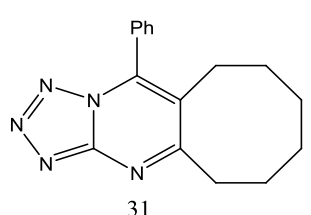
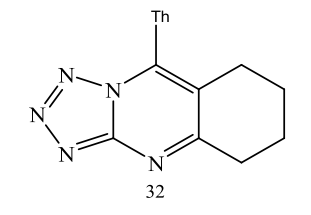
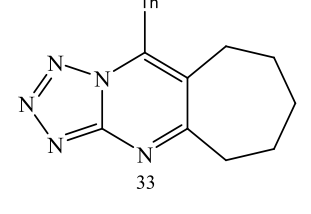
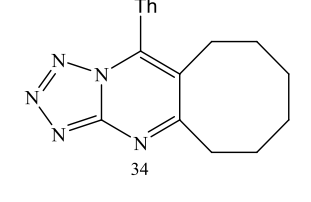
Спектр наиболее вероятной биологической активности, рассчитанный с использованием программы PASS представлен в таблице 2.4.1.1.

Таблица 2.4.1.1

Вероятная биологическая активность
три(тетр)азолоцикланопиримидинов **18-21, 28-34**, рассчитанный с
использованием программы PASS.

Соединение	Вероятность проявления		Вид активности
	P_a	P_i	
	<u>0.789</u>	<u>0.006</u>	<u>Антагонист рецепторов ГАМК А</u>
	0.563	0.023	Антагонист рецептора интерлейкина 1
	0.548	0.022	Эффективен в лечении стенокардии
	0.553	0.050	Противодиарейное действие

 <p>19</p>	<p><u>0.801</u></p> <p>0.644</p> <p>0.590</p>	<p><u>0.005</u></p> <p>0.008</p> <p>0.016</p>	<p><u>Антагонист рецепторов ГАМК А</u></p> <p>Ингибитор циклин-зависимой киназы 2</p> <p>Эффективен в лечении стенокардии</p>
 <p>20</p>	<p><u>0.577</u></p> <p>0.552</p> <p>0.512</p>	<p><u>0.041</u></p> <p>0.017</p> <p>0.004</p>	<p><u>Противодиарейное действие</u></p> <p>Ингибитор высвобождения медиаторов воспаления</p> <p>Стимулятор АТФ-азы</p>
 <p>21</p>	<p><u>0.653</u></p> <p>0.519</p>	<p><u>0.007</u></p> <p>0.026</p>	<p><u>Ингибитор циклин-зависимой киназы 2</u></p> <p>Антипротозойное действие</p>
 <p>28</p>	<p><u>0.917</u></p> <p><u>0.706</u></p> <p>0,695</p> <p>0,680</p> <p>0,521</p>	<p><u>0.004</u></p> <p><u>0.034</u></p> <p>0,024</p> <p>0,010</p> <p>0,109</p>	<p><u>Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора</u></p> <p><u>Ингибитор гликозильный фосфатидилинозитол фосфолипазы D</u></p> <p>Ингибитор 5-О-(4-кумарол)-D-хината монооксигеназы (R)-6-гидроксиникотиновой</p> <p>Ингибитор оксидазы</p> <p>Антагонист никотиновых рецепторов</p>
 <p>29</p>	<p><u>0.805</u></p> <p>0,588</p> <p>0,543</p> <p>0,516</p>	<p><u>0.006</u></p> <p>0,051</p> <p>0,097</p> <p>0,093</p>	<p><u>Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора</u></p> <p>Ингибитор 5-О-(4-кумарол)-D-хината монооксигеназы</p> <p>Антагонист никотиновых рецепторов</p> <p>Ингибитор гликозильный фосфатидилинозитол фосфолипазы D</p>

	<u>0,805</u> 0,588 0,543 0,516	<u>0,006</u> 0,051 0,097 0,093	<u>Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора</u> Ингибитор 5-О-(4-кумарол)-D-хината монооксигеназы Антагонист никотиновых рецепторов Ингибитор гликозильный фосфатидилинозитол фосфолипазы D
	<u>0,805</u> 0,588 0,543 0,516	<u>0,006</u> 0,051 0,097 0,093	<u>Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора</u> Ингибитор 5-О-(4-кумарол)-D-хината монооксигеназы Антагонист никотиновых рецепторов Ингибитор гликозильный фосфатидилинозитол фосфолипазы D
	<u>0,728</u> 0,521 0,528	<u>0,020</u> 0,027 0,060	<u>Антагонист рецептора анафилатоксина</u> Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора ингибитор комплемента фактора D
	<u>0,728</u> 0,521 0,528	<u>0,020</u> 0,027 0,060	<u>Антагонист рецептора анафилатоксина</u> Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора ингибитор комплемента фактора D
	<u>0,728</u> 0,521 0,528	<u>0,020</u> 0,027 0,060	<u>Антагонист рецептора анафилатоксина</u> Ингибитор для передачи сигнала В-клеточного рецептора ингибитор комплемента фактора D

Соединения **18, 19**, содержащие триазольный фрагмент, с вероятностью 79-80%, могут проявлять противосудорожную активность, выступая в качестве антагонистов ионотропных рецепторов ГАМК А. Соединения **19, 21**, включающие нитрофурильный заместитель –

противоопухолевую активность, с вероятностью проявления 64-65%, выступая ингибиторами по отношению к циклину А. Для соединений с нитротиенильным заместителем **18, 20** возможна противодиарейная активность (58-51%).

Наиболее выражена возможная активность как ингибитора передачи сигнала В-клеточного рецептора для фенилзамещенных тетраолоцикланопиримидинов **29-31** (85%), для их тиенилзамещенных аналогов **32-34**, этот показатель уменьшается (52%). Для последних отмечена возможная активность как антагонистов рецептора анафилотоксина с вероятностью проявления 73% в отличие от фенилзамещенных систем, которые неперспективны для изучения в этом направлении. Степень насыщенности азолахиназолинов определяет их вероятную активность. Так, полностью ароматизованная система 9-фенилтетразохиназолина **28**, имеет наиболее высокий показатель как ингибитора для передачи сигнала В-клеточного рецептора (92%).

Таким образом, компьютерный скрининг позволил выявить направления, в которых ожидается с высокой вероятностью проявление противоопухолевой (85-92%) и противосудорожной (79-80%) активностей, что создает перспективу для их дальнейшего изучения.

Согласно прогнозам программы PASS азолоцикланопиримидины обладают широким спектром активностей, в том числе антимикробной и гербицидной активностью. Эти виды активностей не являются наиболее ярко выраженными для данных соединений (вероятность проявления < 50%), но имелась возможность практически проверить их.

2.4.2. Бактериостатическая активность.

В последние годы наблюдается постоянно возрастающая устойчивость микроорганизмов к подавляющему большинству наиболее широко используемых антимикробных средств /97/. Одним из направлений преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов является поиск новых веществ с антимикробной активностью.

Известно, что азолопиримидины, содержащие нитрогруппу, относятся к фармакологически активным соединениям, проявляющим антимикробную активность /10/, что создает перспективу изучения наших систем на наличие антимикробной активности.

На базе ИБФРМ РАН¹ было проведено изучение противомикробной активности синтезированных азологексагидрохиназолинов **18-21**, содержащих фармакофорную нитрогруппу, на стандартных штаммах *Escherichia coli* XL-1. В качестве препаратов сравнения были выбраны известные антимикробные нитрофурановые препараты – фурамаг и фурацилин. *Escherichia coli* - один из самых изученных видов прокариотических микроорганизмов, что делает их наиболее удобным объектом для изучения антимикробной активности.

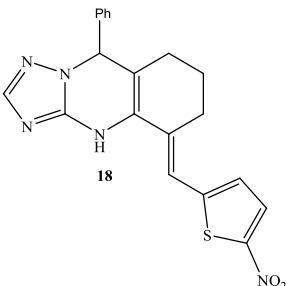
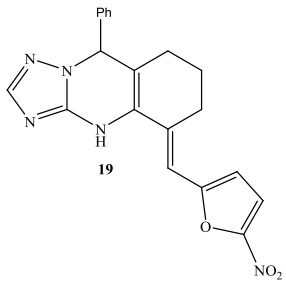
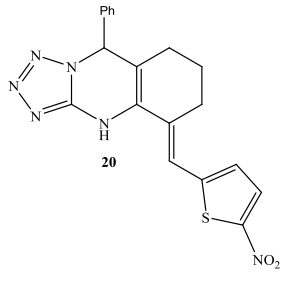
Влияние на рост бактерий определяли с помощью метода внесения веществ в лунки агаризованной среды, содержащей инокулят микроорганизмов (*Escherichia coli* XL-1). Бактериальную суспензию вносили в стерильную среду при 45°C. Среду (20 мл) разливали в чашку Петри с диаметром 90 мм на горизонтально ровной поверхности. После застывания среды были сделаны лунки диаметром 4 мм (5 лунок на одну чашку Петри), равномерно удалённые друг от друга и от края. В лунки вносили по 30 мкл водных растворов изучаемых соединений. Чашки Петри помещали в

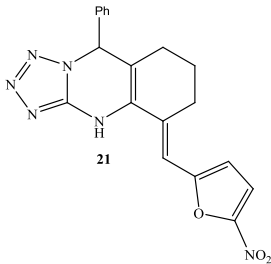
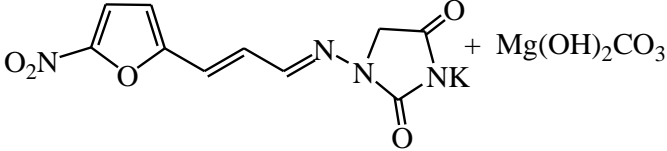
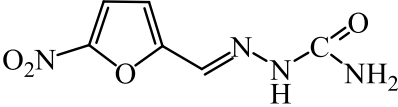
¹ Автор выражает благодарность к.б.н., доц. Бурыгину Г.Л. за помощь в проведении исследований антимикробной и гербицидной активностей.

термостат ($T = 37^{\circ}\text{C}$) на сутки. После инкубации проводили измерения диаметра зоны ингибирования роста с точностью ± 0.1 мм. Все эксперименты были проведены в трёх повторностях, затем определялись средний диаметр зоны ингибирования, МИК (мкг/мл) (табл.2.4.2.1.).

Таблица 2.4.2.1.

Минимальные ингибирующие концентрации (мкг/мл)
три(тетр)азолохиназолинов и препаратов сравнения

Соединение	МИК, мкг/мл (<i>Escherichia coli</i>)
	12,50
	1,0
	-

 <p style="text-align: center;">21</p>	-
 <p style="text-align: center;">+ Mg(OH)₂CO₃</p> <p style="text-align: center;">(фурамаг)</p>	2,7-5,5
 <p style="text-align: center;">(фурацилин)</p>	20

Препарат сравнения «*фурамаг*» проявляет активность в отношении бактерий рода *Esherichia coli* в концентрации 2,7-5,5 мкг/мл и относится к классу малотоксичных веществ ((LD₅₀ 1400 мг/кг) /98, 99/. «*Фурацилин*» проявляет бактерицидную активность (по отношению к штаммам *Staphylococcus*, *Esherichia coli* и др.) в концентрации ~ 20 мкг/мл, но обладает высокой токсичностью (LD₅₀ 82,5 мг/кг), в связи с чем применяется только местно.

Установлено, что 5-(5-нитрофурилметилен)-9-фенилтриазологексагидрохиназолин **19** проявляет достаточно высокую антимикробную активность в отношении штамма *Esherichia coli* XL-1 и МИК (минимальная ингибирующая концентрация) составляет 1,0 мкг/мл, что превышает активность препаратов сравнения. Замена в азолахиназолинах триазольного цикла на тетразольный (соед. **20,21**) или нитрофурильного заместителя на нитротииенильный (соед. **18,20**) приводит к уменьшению или

полной потере активности. Азолоцикланопиримидины, не содержащие в составе нитрогруппу проявляют умеренную бактериостатическую активность (МИК 100 мкг/мл) /67/.

Таким образом, 5-нитрогетарилиден-9-фенилтриазологексагидрохиназолины, перспективны для дальнейшего углубленного исследования их токсичности, а также антимикробной активности в отношении других микроорганизмов (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*).

2.4.3. Альгицидная активность

Качество воды в водохранилищах формируется под влиянием природных и хозяйственных условий. В связи с этим остро стоит проблема «цветущей воды». «Цветение» происходит в связи с массовым размножением свободноплавающих в воде синезеленых водорослей. Масса водоросли, будучи по удельному весу более легкой, чем вода, всплывает на поверхность водоема, образует сплошную пленку, затрудняющую прохождение света и воздуха в толщу воды, истощает содержание в ней питательных веществ, загрязняет воду продуктами химического распада отмирающей водоросли, что приводит к заморам рыб, делает непригодным использование воды в рекреационных целях.

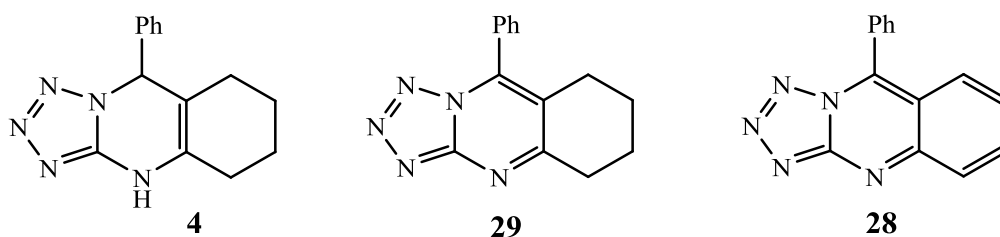
В настоящее время известны различные физические, химические и биологические средства подавления развития микроводорослей.

Ультрафиолетовое облучение, ультразвук, электролиз воды направлены на создание условий, препятствующих развитию водорослей, либо разрушающих уже образовавшиеся сообщества микроводорослей - «матых». Ультразвуковая обработка «цветущей» воды, хотя и является достаточно эффективной, приводит к нежелательным последствиям (снижает pH, количество общего азота и фосфора в воде, повышает температуру воды), а электролиз воды, связанный с большими финансовыми затратами, в широких масштабах не используют [100,101].

Одним из рациональных методов борьбы с синезелеными водорослями является использование альгицидных препаратов.

Известные альгициды, содержащие пиримидиновый (ленацил), имидазольный (имизамокс), триазольный (карфентразон-этил) циклы, широко применяются в сельском хозяйстве.

Соединения ряда тетразолахиназолина в указанном направлении ранее не исследовались. Учитывая хорошую растворимость тетразола в воде, низкую токсичность, бактерицидные и антиоксидантные свойства азолоазинов, нами впервые изучена альгицидная активность соединений ряда тетразолахиназолина различной степени насыщенности. Объектами исследования явились 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (**4**), 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (**29**), 9-фенилтетразоло[5,1-b]хиназолин (**28**).



Испытания проводились в ИБФРМ РАН *in vitro* на одноклеточных зеленых микроводорослях *Dunaliella salina* Teod, в концентрациях 6.25-100 мкг/мл в растворе ДМСО определяли по известной методике/102/. Согласно методике хлорофилл поврежденных клеток подвергается фотодеструкции, что дает возможность оценить жизнеспособность популяции по обесцвечиванию клеточной суспензии. Измерения проводились на планшетном спектрофотометре в области красного пика поглощения хлорофилла. В качестве препарата сравнения использовался распространенный гербицид – *глифосат*, являющийся гербицидом сплошного спектра действия, разрешенный в подсобных хозяйствах.

Контрольный опыт ставился для растворителя (ДМСО).

Максимальную активность проявил 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (**29**), который понижал оптическую плотность микроводоросли с 0,031 до -0,088 за 72 часа в отличие от других тестируемых соединений. (Табл. 2.4.3.1.1).

На рис. 2.4.3.1.1. приведены значения оптической плотности изучаемых веществ при 620 нм. Результат гибели клеток проявлялся через 24 ч наблюдений. В лунках, где произошла гибель клеток, взвесь обесцвечивалась (хлорофилл поврежденных клеток подвергается фотодеструкции, что фиксируется понижением оптической плотности), при этом уменьшалась оптическая плотность с 0,031 до -0,075 под действием 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**29**) в концентрациях от 6,25 до 100 мкг/мл. Значительные изменения оптической плотности под действием соединений **4,29** в этих концентрациях не наблюдалось, так же как и под действием чистого растворителя (ДМСО).

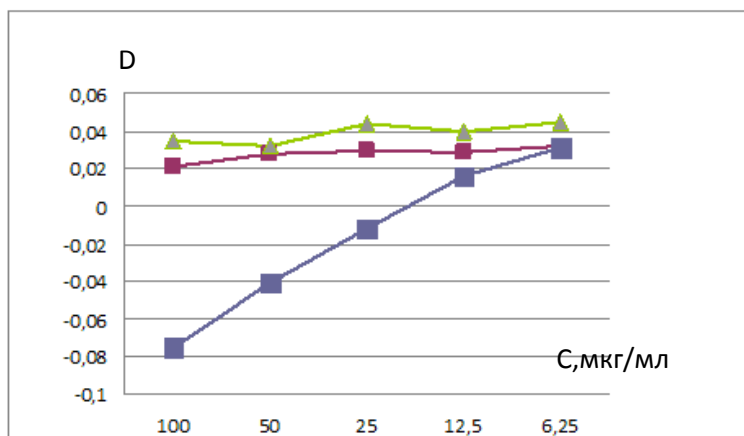


Рис. 2.4.3.1.1. Зависимости оптической плотности от концентрации тетразолахиназолинов **4,28,29** через 24 часа. Верхняя кривая – 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (**4**), средняя – ДМСО и 9-фенилтетразоло[5,1-b]хиназолин (**28**), нижняя – 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (**29**).

На рис 2.4.3.1.2. приведены значения оптической плотности при увеличении времени до 72 часов. Под действием соединения **29** оптическая плотность уменьшалась до -0,088. Под действием соединения **4** в концентрации < 25 мкг/мл наблюдалось повышение оптической плотности до 0,071, что свидетельствует о незначительном стимулировании роста водорослей. При концентрации 50 мкг/мл и 100 мкг/мл оптическая плотность уменьшалась до -0,002, а под действием соединения **28** до 0,001.

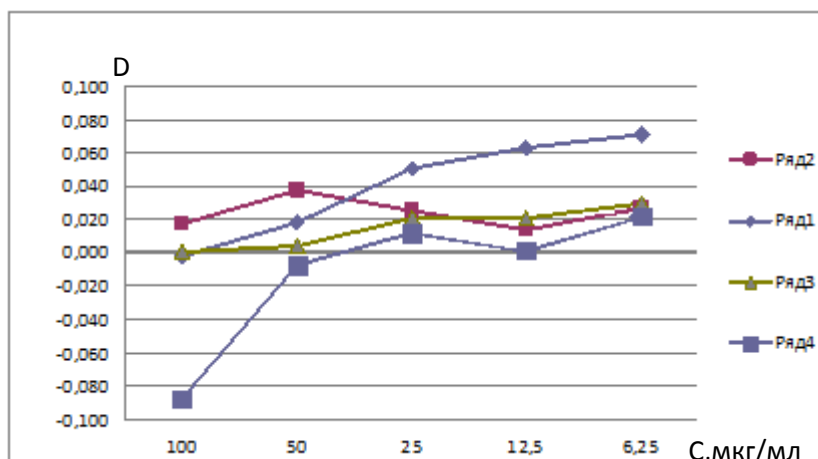


Рис. 2.4.3.1.2 Зависимость оптической плотности от концентрации тетразолохиназолинов 4, 28, 29 через 72 часа. Ряд 1- 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (4), ряд 2- ДМСО, ряд 3- 9-фенилтетразоло[5,1-b]хиназолин (28), ряд 4- 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (29).

Определены максимальная толерантная концентрация (МТК), при которой рост водорослей замедлен, но еще возможен и минимальная ингибирующая концентрация (МИК), при которой наблюдалось обесцвечивание взвеси водорослей, то есть лизис клеток. МТК и МИК тестируемых соединений определяются из графика по спаду оптической плотности через 72 часа (Рис. 2.4.3.1.2.). В таблице 2.4.3.1.1 приведены значения оптической плотности через 24 часа и 72 часа наблюдений, МТК, МИК тетразолохиназолинов **4, 28, 29**.

Таблица. 2.4.3.1.1

Значения оптической плотности, МТК, МИК тетразолохиназолинов **4**, **28**, **29** в зависимости от концентрации.

№ соединения	D _{начальная} (C=6,25мкг/мл)	D _{через 24 часа} (C=100 мкг/мл)	D _{через 72 часа} (C=100 мкг/мл)	МТК мкг/мл	МИК мкг/мл
4	0,045	0,034	-0,002	50,000	100,000
29	0,031	-0,075	-0,088	6,250	12,500
28	0,029	0,020	0,001	50,000	100,000
ДМСО	0,032	0,021	0,017	100,000	-
«Глифосат»	0,080	0,060	0,018	0,780	1,560

Таким образом, в отношении микроводорослей *Dunaliella salina* Teod 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (**29**) показал достаточно высокую МТК (6,25 мкг/мл) и МИК (12,5 мкг/мл), но уступает препарату сравнения (*глифосату*).

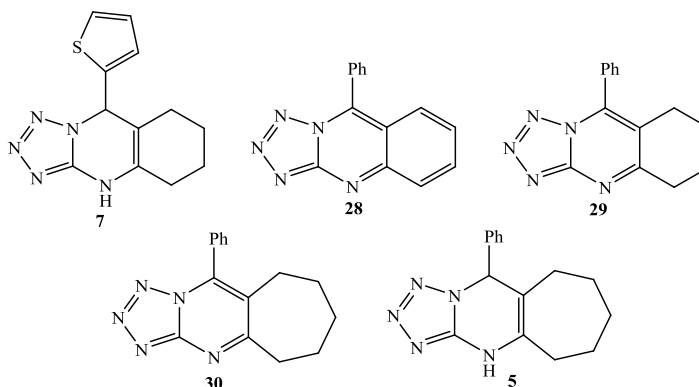
Возможно, более активные водорастворимые солевые формы, позволяет повысить биодоступность, а следовательно альгидицидное действие.

2.4.4 Цикланотетразолопиримидины, как ингибиторы коррозии стали марки Ст3.

Поиск эффективных ингибиторов коррозии обусловлен большим ущербом, наносимым коррозией не только в технологическом, экономическом, но и в экологическом плане. Среди ингибиторов важное место занимают гетероциклические соединения и прежде всего азотсодержащие, среди которых выделена обширная группа азолов. Одним из наиболее известных ингибиторов является 1*H*-бензотриазол, формирующий на поверхности металлов ультратонкие (наноразмерные) защитные пленки, устойчивые к воздействию коррозионной среды (водные растворы солей, некоторых кислот). Азолы относятся к ингибиторам комплексообразующего типа. Образование хелатов повышает устойчивость защитного слоя на поверхности металла не только за счет связи с гетероатомом, но и за счет π -электронного взаимодействия ароматического ядра с поверхностью. В последние годы наиболее активно изучалось ингибирующее действие тетразолов; высокая реакционная способность и неплохая термостабильность позволяют надеяться на успехи в дальнейшем поиске среди них соединений, способных к противокоррозионной защите стали в растворах фосфорной кислоты.

Учитывая эти тенденции на кафедре физической химии института химии СГУ² изучено коррозионное поведение стали марки Ст3 в 0,5М растворе фосфорной кислоты с добавлением в качестве ингибиторов тетразолоцикланопиримидинов **5,7, 28-30** различающихся степенью насыщенности, размером приконденсированного алицикла (C₆, C₇), природой заместителя при углеродном атоме в пиримидиновом фрагменте. Защитный эффект (Z, %) и тип ингибитора определялись импедансными и электрохимическими измерениями.

² Автор выражает благодарность д.х.н., проф. Казаринову И. А. за помощь в проведении коррозионных исследований.

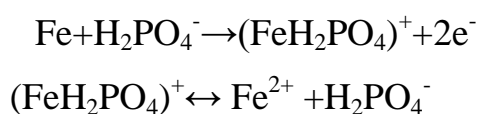


Использовалась стеклянная трехэлектродная ячейка. В качестве рабочего электрода использовался образец стали марки Ст3, в качестве электрода сравнения - насыщенный хлоридсеребряный электрод сравнения (ЭВЛ-1М1), имеющий потенциал +0.201 В (н.в.э.), который соединялся с рабочим отсеком ячейки с помощью агар-агарового мостика. Рабочим электролитом служил 0.5 М раствор фосфорной кислоты

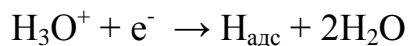
Поляризационные кривые снимались с помощью потенциостата IPC-Pro, совмещённого с ПК специальным программным обеспечением, в потенциодинамическом режиме со скоростью наложения потенциала 3мВ/с. Диапазон потенциала изменялся от -1,6 до 2,1 В. Спектры импеданса снимались в диапазоне частот ($\omega/2\pi$) 10кГц – 0,01 Гц с помощью электрохимического измерительного комплекса «Auto lab». Для обработки результатов применялась программа ZView.

Концентрация соединений варьировалась в пределах 0.01–0.1 моль на литр раствора.

Электрохимическое поведение стали в кислых растворах, в отсутствие ингибиторов было изучено ранее [103,104]. При этом предложен механизм анодного растворения стали:



а также, механизм катодного выделения водорода, при котором лимитирующей является стадия разряда ионов гидроксония:



с последующей быстрой стадией рекомбинации



Установлено, что pH раствора никак не влияет на процесс катодного выделения водорода, а также на механизм реакции.

Нами изучено электрохимическое поведение стали в растворах фосфорной кислоты в присутствии тетразолоцикланопиримидинов в качестве ингибиторов коррозии. Для этого были сняты поляризационные кривые при анодном и катодных процессах. На рис. 2.4.4.1. представлены анодные поляризационные кривые стального электрода (Ст3) в 0.5 М фосфорной кислоте (pH 4) в присутствии исследуемых ингибиторов (концентрация ингибиторов 0.01 М), перестроенные в тафельских координатах.

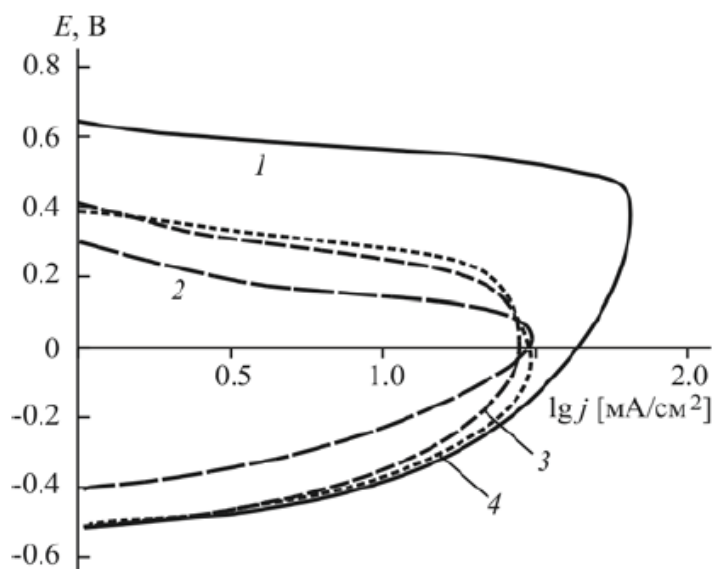


Рис. 2.4.4.1. Анодные поляризационные кривые стального электрода в 0.5 М растворе фосфорной кислоты (pH 4) с добавкой ингибиторов в тафельских координатах (концентрация ингибиторов 0.1 моль/л): 1 - без ингибитора; 2 - в присутствии 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**29**); 3 - 10-фенилтетразоло[1,5-b]циклогепта[d]пиримидина (**30**); 4 - 10-фенилтетразоло[5,1-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина (**5**).

Во всех трёх случаях введение в электролит ингибитора приводила к снижению скорости анодного растворения стального электрода. (Рис. 2.4.4.1.)

Скорость анодного растворения стального электрода зависит также и от концентрации ингибиторов. На примере 9-фенил[5,1-b] тетразолохиназолина (28) и 9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (7) показано, что с увеличением концентрации ингибитора уменьшается скорость анодного растворения металла. (Рис. 2.4.4.2., рис. 2.4.4.3).

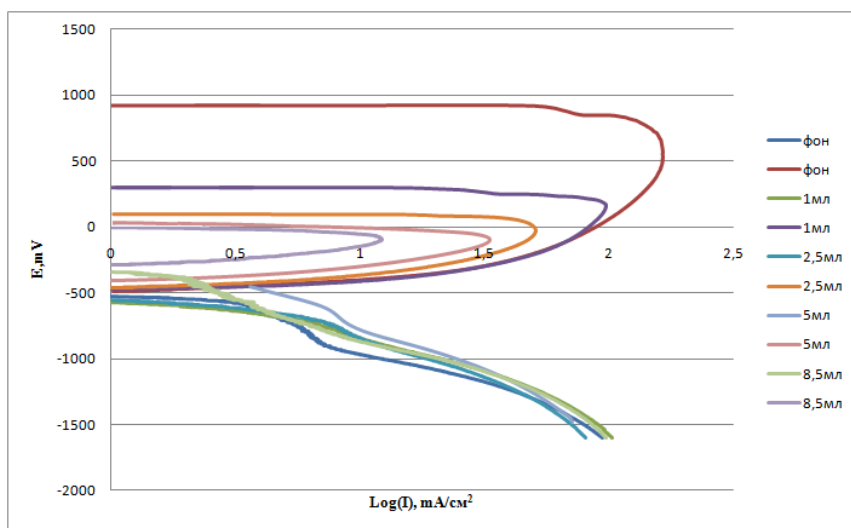


Рис. 2.4.4.2. Зависимость плотности тока анодного и катодного процессов стального электрода в растворе фосфорной кислоты от потенциала в присутствии различных количеств 9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (7)

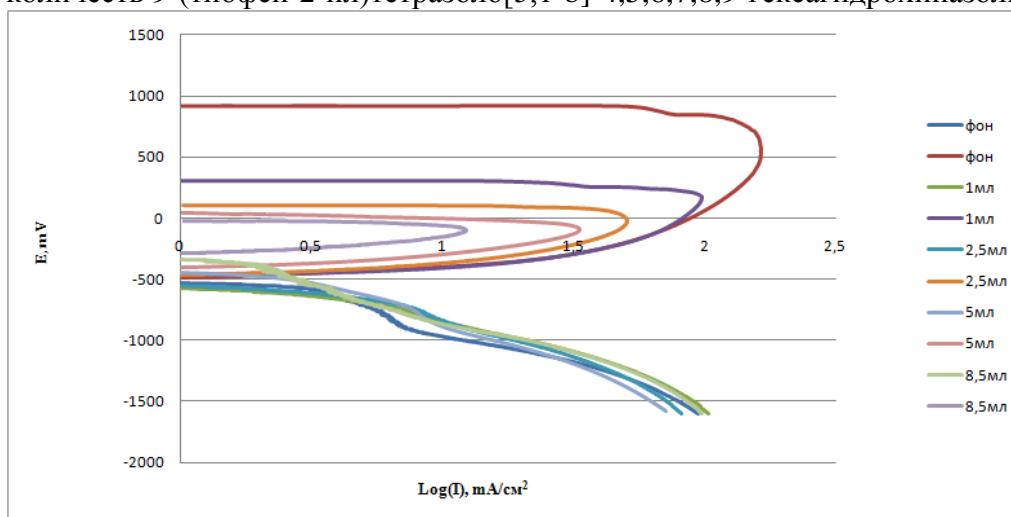


Рисунок 2.4.4.3 Зависимость плотности тока анодного и катодного процессов стального электрода в растворе фосфорной кислоты от потенциала в присутствии различных количеств 9-фенил[5,1-b] тетразолохиназолина (28)

Следует отметить, что ингибиторы практически не оказывают влияния на катодный процесс (области потенциалов от -580мВ до -1600мВ

соответствует катодному выделению водорода на рабочем электроде.), что позволяет их смело отнести к ингибиторам анодного типа.

Из полученных графиков видно, что с увеличением концентрации ингибиторов $E_{кор}$ смещается в область положительных потенциалов (табл. 2.4.4.1.).

Таблица 2.4.4.1.

Зависимость потенциала коррозии от концентрации ингибитора.

Ингибитор, № соединения	$C_{инг}$, М/100мл	$E_{кор}$, мВ
29	-	-580
	0,001	-553
	<u>0,01</u>	<u>-480</u>
30	-	-580
	0,001	-561
	0,01	-512
5	-	-580
	0,001	-
	0,01	-514
28	-	-618
	0,001	-595
	0,01	-541
7	-	-625
	0,001	-605
	0,01	-571

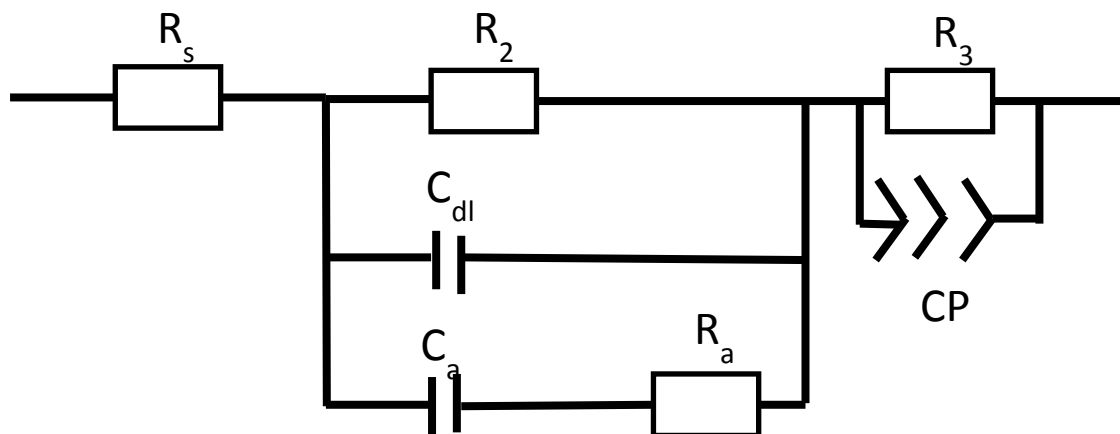
Согласно данным таблицы 2.4.4.1, ингибитор 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (**29**) проявил себя несколько лучше остальных, но особого различия между ингибирующим действием веществ не было установлено.

Смещение потенциала в положительную область свидетельствует о том, что на поверхности электрода адсорбируются положительно заряженные

молекулы ингибитора. Это показывает что азолоцикланопиримидины **5,7, 28-30** протонируются в растворах кислот и их ингибирующее действие связано с повышением перенапряжения электродных реакций в результате смещения значения $E_{кор}$ в положительную область, а также экранирующим эффектом.

Для углубленного изучения природы ингибирующего эффекта при анодном растворении и коррозионном разрушении металлов эффективным методом является метод импедансной спектроскопии [105, 106].

Для интерпретации импедансных данных была предложена следующая эквивалентная схема:



где C_{dl} – ёмкость двойного электрического слоя, C_a и R_a – ёмкость и сопротивление, описывающие вклад адсорбировавшегося ингибитора, R_2 – сопротивление переноса заряда, R_s – сопротивление электролита. Элементы R_3 и CPE отвечают за индуктивный импеданс.

В табл. 2.4.4.2 приведены значения элементов представленной эквивалентной схемы для корродирующих стальных электродов в 0.5 М растворе фосфорной кислоты в присутствии соединений **5, 7, 28, 29** ($c=0.01$ моль/л) в зависимости от времени экспозиции электродов в электролите.

Таблица 2.4.4.2.

Рассчитанные значения элементов эквивалентной схемы для процесса коррозии стали в 0.5 М растворе фосфорной кислоты в присутствии соединений **5, 7, 28, 29** ($c=0.01$ моль/л)

	№ Соединения 29					
Элементы эквивалент-ной схемы	Фон	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
R _s , Ом*см ²	14,07	16,96	16,97	16,99	17,01	17,03
R ₂ , Ом*см ²	19,89	30,59	33,04	35,68	38,61	42,12
R _a , Ом*см ²	-	18,01	18,43	18,79	19,28	19,89
C _a , мкФ/см ²	-	66,03	65,10	64,24	62,11	60,03
C _{dl} , мкФ/см ²	74,39	62,15	60,14	58,74	57,74	56,27
	№ Соединения 5					
Элементы эквивалент-ной схемы	Фон	20 мин	70 мин	120мин	240мин	24часа
R _s , Ом*см ²	14,07	15,78	17,07	17,89	18,12	18,97
R ₂ , Ом*см ²	19,89	23,45	32,9	35,4	40,65	69,87
R _a , Ом*см ²	-	14,53	16,8	17,65	17,85	24,01
C _a , мкФ/см ²	-	83,32	77,23	76,93	76,01	49,01
C _{dl} , мкФ/см ²	74,39	62,12	51,89	49,99	48,87	47,49
	№ Соединения 7					
Элементы эквивалент-ной схемы	Фон	1 час	2 часа		3 часа	14 часов
R _s , Ом*см ²	4,7	5,4	7,7		8,1	18,8
R ₂ , Ом*см ²	45,2	61,3	70,1		90,1	161,2
R _a , Ом*см ²	-	43,5	44,9		46,9	51,1
C _a ,мкФ/см ²	-	68,4	50,9		43,7	17,1
C _{dl} ,мкФ/см ²	54,1	44,3	31,4		28,3	13,7

	№ Соединения 28				
Элементы эквивалентной схемы	Фон	1 час	2 часа	3 часа	14 часов
$R_s, \text{Ом} \cdot \text{см}^2$	5,6	5,9	6,5	6,9	7,1
$R_2, \text{Ом} \cdot \text{см}^2$	10,5	14,1	15,7	16,2	17,6
$R_a, \text{Ом} \cdot \text{см}^2$	-	5,7	6,7	8,1	18,4
$C_a, \text{мкФ} / \text{см}^2$	-	73,3	68,3	66,9	59,6
$C_{dl}, \text{мкФ} / \text{см}^2$	64,4	53,6	40,6	41,2	38,9

Из данных табл. 2.4.4.2. видно, что с увеличением времени экспозиции стального электрода в растворе фосфорной кислоты с добавками исследуемых соединений происходит увеличение сопротивления переноса заряда (R_2), а также уменьшение ёмкости двойного слоя (C_{dl}), что связано с увеличением адсорбции ингибиторов на поверхности электрода. Из полученных значений R_2 и C_{dl} по формулам (1) и (2) были рассчитаны степень заполнения поверхности ингибитором (Θ) и защитный эффект (Z) (табл.2.4.4.3).

Степень заполнения поверхности стали ингибитором Θ рассчитаны по формуле:

$$\Theta = (C_0 - C) / (C_0 - C_1), \quad (1)$$

где C_0 , C и C_1 - ёмкости двойного электрического слоя в растворе без добавок ингибитора, с добавкой ингибитора и при максимальном заполнении электрода частицами ингибитора. Защитный эффект ингибиторов на основе импедансных измерений определён по уравнению:

$$Z, \% = 100[(R_{1, \text{инг}} - R_{1, \text{фон}}) / R_{1, \text{инг}}], \quad (2)$$

где $R_{1, \text{фон}}$ и $R_{1, \text{инг}}$ – сопротивление переноса заряда в анодной реакции в фоновом и ингибированном растворах.

Таблица 2.4.4.3

Зависимость степени заполнения поверхности (Θ) и защитного эффекта (Z) от времени экспозиции стального электрода, корродирующего в 0.5 М растворе фосфорной кислоты в присутствии ингибиторов 5,7,28,29 ($c = 0.01$ моль/л)

Время экспозиции, мин	29		5		7		28	
	Θ	Z, %	Θ	Z, %	Θ	Z, %	Θ	Z, %
20	0.46	15.3	0.34	35.0	-	-	-	
30	-	-	0.84	39.9	-	-	-	
40	-	-	0.913	44.3	-	-	-	
50	-	-	0.96	48.5	-	-	-	
60	-	-	~1	52.8	0.24	26.0	0.21	26.0
70	0.54	39.6	-	-	-	-	-	
120	0.59	43.9	-	-	0.56	36.0	0.46	33.0
180	-	-	-	-	0.64	50.0	0.47	35.0
240	0.62	51.1	-	-	-	-	-	
14ч	-	-	-	-	-	72.0	0.50	40.0
24ч	0.68	71.6	-	-	-	-	-	-

Из таблицы 2.4.4.3 следует, что защитный эффект ингибиторов сильно зависит от времени экспозиции. Соединения, содержащие дигидропиримидиновый фрагмент **5**, **7**, проявляют более высокий защитный эффект по сравнению с полностью ароматизованным 9-фенилтетразолохиназолином (**28**). Вероятно, при ароматизации теряется один из возможных центров координации (NH-группа), а наличие серы в

соединении **7** дает возможность для дополнительной координации с металлом.

Таким образом, нами впервые изучено антикоррозионное действие соединений ряда азолоцикланопиримидинов и установлено, что исследуемые соединения, исходя из полученных значений Z , можно отнести к ингибиторам анодного типа со средним защитным эффектом.

Полученные данные позволят провести некоторую зависимость структуры-свойства:

- повышение степени ненасыщенности приводит к увеличению антикоррозионных свойств;
- увеличение размера алицикла, введение тиенильного заместителя, вместо фенильного, в состав азолоцикланодигидропиримидина способствует повышению защитных свойств.

Поиск новых ингибиторов коррозии следует продолжать среди NH-незамещенных тетраазолоцикланодигидропиримидинов, посредством введения замещающих групп в тиенильный фрагмент.

3. Экспериментальная часть

3.1. Основные физико-химические методы, используемые в работе

Контроль за ходом реакций, качественный анализ состава реакционных смесей, определение индивидуальности и идентификация выделяемых соединений осуществлялись с помощью тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК-, ЯМР- ^1H , ^{13}C , HSQC, COSY, NOE, HMQC анализа.

Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках Fluka (Silicagel/TLC-cards 254 nm) и Silufol-UV-254, элюенты – гексан : диизопропиловый эфир: хлороформ = 3:1:1, гексан:этилацетат:хлороформ = 2:2:1, проявитель - пары йода.

Температуры плавления определялись в открытом капилляре.

ЯМР ^1H и COSY, HMQC, NOE, HSQC спектры записаны на спектрометре Varian MRS-400 (р.ч. 400 МГц) при температуре 20-25 °С. Внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворитель – CDCl_3 , DMCO-d_6 .

ЯМР ^{13}C – спектры записаны на спектрометре Varian MRS-400 (р. ч. для ^{13}C 100 МГц) в CDCl_3 , DMCO-d_6 .

Элементный анализ полученных соединений выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube

ИК-спектры сняты на ИК фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr и в растворе CCl_4 .

3.3 Синтез триазолоцикланопиримидинов

9-(Тиофен-2-ил) [1,2,4]триазоло[5,1-b]-циклогекс-4а-ен-4,6,7,8,8а,9-гексагидрохиназолин (16)

0.15г (1.8 ммоль) 3-Амино-1,2,4-триазола, 0.18г (1.8 ммоль) тиофенкарбальдегида и 0.16г (1.7 ммоль) циклогексанона кипятят 2.5ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы, промывают изопропиловым спиртом. Сушат на воздухе. Выход 0.21 г (30%), т. пл. 233-235⁰С. Найдено% С, 60.53; Н, 5.95; N, 21.51; S, 12.60. C₁₃H₁₄N₄S Вычислено %: С, 60.44; Н, 5.46; N, 21.69; S, 12.41.

Спектр ЯМР ¹H, (CD₃COOD)δ, м.д.: 9.33 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H, H-2), 7.83 (д, 1H, H-3' тиофена, J=4.0 Гц), 7.44 (д, 1H, H-5' тиофена, J=5.2 Гц), 7.04(т, 1H, H-4' тиофена, J=8), 7.24 (т, 1H, H-5, J=10.4 Гц), 5.38 (д, 1H, H-9, J=10.8 Гц), 3.44-3.50 (м, 1H, H-8а), 1.30-2.69 (м, 6H, H-6 – H-8). (Приложение рис. 1)

10-(Тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидин (2а) и 10-(тиофен-2-ил) [1,2,4]-триазоло[1,5-а]циклогепт-4а,5-ен[d]-4,10-дигидропиримидин(2б)

Синтезируют аналогично соединению **16**, исходя из 0.15г (1.8 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола, 0.18г (1.8 ммоль) тиофенкарбальдегида и 0.19г (1.8 ммоль) циклогептанона. Выход 0.12 г (23%), т. пл. 208-210⁰С. Найдено% С, 61.68; Н, 5.45; N, 20.30; S, 11.31. C₁₄H₁₆N₄S Вычислено %: С, 61.74; Н, 5.92; N, 20.57; S, 11.77.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.34 (с, 1H, NH для соед. 1б, 2б), 7.31(д, 1H, H-3' тиофена, J=4.4), 7.07(д, 1H, H-5' тиофена, J=2.0 Гц), 7.00(т, 1H, H-4' тиофена, J=3.6 Гц), 6.40(т, 1H, H-5, J=10.4 Гц), 5.27(с, 1H, H-10 для соед. 2а), (4.47(д, 1H, H-10', J=9.6 Гц для соед. 2б), 2.88-2.93(м, 1H, H-9а), 2.22-2.31(м, 2H, H-6), 1.52-1.79(м, 6H, H-7-H-9). (Приложение рис. 2)

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 151.9 (C-4а для соедин. 2б), 149.4 (C-2), 143.3 (C-1' тиофена), 134.4 (C-4а), 126.9 (C-3' тиофена), 126.6 (C-5' тиофена), 125.9 (C-4' тиофена), 114.0 (C-5 для соедин. 2б), 56.4 (C-10), 44.1 (C-9а для соедин. 2б), 28.9-20.0 (C-5 для соедин. 2а, C-6 – C-9).

Спектр DQCOSY ^1H - ^1H (CDCl_3), δ , м.д./м.д.: 4.47/2.90 H-10'/ H-9а, 6.40/2.65 H-5'/H-6 для соедин. 2б. (Приложение рис. 4).

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д./м.д.: 114.0/6.40 C-5/ H-5, 56.4 /4.47 C-10 /H-10, 44.1/2.90 C-9а /H-9а для соединения 2б и 51.9 /5.27 C-10 /H-10 для соединения 2а. (Приложение рис. 5).

11-(Тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-а]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидин (3а) и 11-(тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-а]циклоокта-4а,5-ен[d]-4,11-дигидропиримидин(3б)

Синтезируют аналогично соединениям 1б, 2а,б, исходя из 0.15г (1.8 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола, 0.18г (1.8 ммоль) тиофенкарбальдегида и 0.21г (1.8 ммоль) циклооктанона. Выход 0.08 г (17%), т. пл. 211-213 $^{\circ}\text{C}$. Найдено% С, 62.89; Н, 6.53; N, 19.45; S, 11.46. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ Вычислено %: С, 62.91; Н, 6.33; N, 19.56; S, 11.20.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 9.49 (1H, с, NH для соедин. 3а, 3б), 7.53 (1H, с, H-2 для соедин. 3б), 7.49 (1H, с, H-2 для соедин. 3а), 7.31 (1H, д, H-3' тиофена, $J = 5,2$ Гц), 7.25 (1H, д, H-5' тиофена, $J = 4.8$ Гц), 6.95 (1H, т, H-4' тиофена, $J=8.8$ Гц) 6.23 (1H, т, H-5, $J = 16$ Гц для соедин. 3б), 6.14 (1H, с H-11 для соедин. 3а), 5.11 (1H, д, H-11, $J = 2.8$ Гц для соедин. 3б), 3.22-3.19 (1H, м, H-10а для соедин. 3б), 2.55-2.00 (22H, м, H-6 – H-10). (Приложение рис. 3).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 149.3 (C-2 для соедин. 3б), 148.9 (C-2 для соедин. 3а), 148.7 (C-1' тиофена)), 144.8 (C-3а для соедин. 3б), 141.5 (C-3а для соедин. 3а), 132.1 (C-4а для соедин. 3б), 131.0 (C-4а для соедин. 3а), 126.9-124.8 (C-2' – C-5' тиофена), 111.1 (C-5 для соедин. 3б), 58.2 (C-11 для соедин. 3а) 54.2 (C-11 для соедин. 3б), 30.1-24.8 (C-5 для соедин. 3а, C-6 – C-10).

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д./м.д.: 6.13/58.19 Н-11/С-11 для соед. 3а, 5.11/54.15 Н-11/С-11 для соед. 3б, 6.23/111.1 Н-5/С-5 для соед. 3б, 3.21/38.4 Н-10а/С-10а для соед. 3б. (Приложение рис. 6).

3.4 Синтез тетразолоцикланодигидропиримидинов

Тетразолоцикланодигидропиримидины, аннелированные карбоциклами C_6 - C_8 **4-10**, получены по методикам, описанным в работе /67/.

9-Фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (**4а**) и 5-фенилтетразоло[5,1-*a*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (**4б**)

а) ((1*H*-тетразолил-5-амино)(фенилметил)циклогексанон (**13**))

0.17г (1.8 ммоль) Бензальдегида, 0.19г (1.8 ммоль) циклогексанона и 0.15 г (1.8 ммоль) С-аминотетразола растворяют в 1 мл ДМСО- d_6 и нагревают 6 ч при 50 $^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь охлаждают до -4 $^{\circ}\text{C}$. ЯМР контроль. Выход 0.20(42%), т. пл. 159-161 $^{\circ}\text{C}$. Найдено% С, 62.08; Н, 6.50; N, 25.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено %: С, 61.98; Н, 6.32; N, 25.81.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 4.91 (д, 1Н, Н-1, $J=10.8$ Гц), 8.40 (с, 1Н, NH), 7.98 (с, 1Н, NH тетразола), 7.33-7.41 (м, 5Н, ароматические протоны), 0.93-3.37 (м, 9Н, Н-1' – Н-5' циклогексанона). (Приложение рис. 7)

Спектр COSY ^1H - ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д./м.д.: 4.91/3.33 -CH (нецикл)/ Н-2.

б) 0.13 г (0.5 ммоль) ((1*H*-Тетразолил-5-амино)(фенилметил)циклогексанона растворяют в 1 мл ДМФА кипятят 1.5ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы, промывают изопропиловым спиртом. Сушат на воздухе. Выход 0.08г (67%). т.пл. 193-195 $^{\circ}\text{C}$.

Литературные данные: /90/.

9-(4-Метоксифенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (11)

0.78г (5.88 ммоль) 4-Метоксибензальдегида 0.56г (5.88 ммоль), циклогексанона и 0.5 г (5.88 ммоль) С-аминотетразола кипятят 40 минут. Выпавшие при охлаждении кристаллы промывают изопропиловым спиртом. Сушат на воздухе. Выход 1.05 г (64 %), т. пл. 222-224⁰С. Найдено% С, 63.97; Н, 7.05; N, 25.20. C₁₅H₁₇N₅O Вычислено %: С, 63.59; Н, 6.05; N, 24.72.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.93 (с, 1 H, H-9), 9.58 (с, 1 H, NH), 2.38-2.50 (м, 2H, H-5); 1.64-1.86 (м, 6H, H-6 – H-8)

9-(3-Нитрофенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (12)

Синтезируют аналогично соединению **11** исходя из 0.53г (5.88 ммоль) 3-нитробензальдегида, 0.56 г (5.88 ммоль) циклогексанона и 0.5 г (5.88 ммоль) С-аминотетразола. Выход 0.65 г (62 %), т. пл. 224-226⁰С. Найдено% С, 57.08; Н, 3.50; N, 27.43. C₁₄H₁₄N₆O₂ Вычислено %: С, 56.37; Н, 4.73; N, 28.17.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.10 (с, 1 H, H-9), 9.60 (с, 1 H, NH), 2.43-2.47 (м, 2H, H-5); 1.67-2.92 (6H, м, H-6 – H-8).

3.5 Синтез илидензамещенных три(тетр)азолоцикланопиримидинов

5-Бензилиден-8-фенилтетразоло[1,5-a]циклопента[d]-4,8-дигидропиримидин (14)

а) 0.74г (7.06 ммоль) Бензальдегида, 0.3г (3.53 ммоль) цикlopентанона и 0.3 г (3.53 ммоль) С-аминотетразола растворяют в 2г ледяной уксусной кислоты и кипятят 1 час. Выпавшие при охлаждении кристаллы, промывают этиловым спиртом. Сушат на воздухе. Выход 0.75 г (86 %), т.пл. 245-247⁰С.

б) Синтезируют по способу «а», исходя из 0.46 г (1.76 ммоль) 2,5-дибензилиденциклопентанона и 0.3 г (1.76 ммоль) С-аминотетразола. Выход 0.41г (71%), т.пл. 246-247⁰С.

Найдено% С, 73.34; Н, 5.52; N, 20.16. $C_{20}H_{17}N_5$ Вычислено %: С, 73.37; Н, 5.23; N, 20.51.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 9.41 (с, 1H, NH), 6.33 (с, 1H, Н-8), 6.69 (с, 1H, =CH-Ph), 3.15-2.57 (м, 4H, Н6-Н7), 7.27-7.65 (м, 10H, Ph) (Приложение рис. 8)

5-Бензилиден-8-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента[d]-4,8-дигидропиримидин (15a) и 5-фенил-8-бензилиден[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента[d]-4,5-дигидропиримидин (15б)

Синтезируют аналогично соединению **14**, исходя из 0.15г (1.8 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола, 0.38г (3.6 ммоль) бензальдегида и 0.15г (1.8 ммоль) циклопентанона. Выход 0.32 г (56 %), т.пл. 176-177 $^{\circ}C$. Найдено% С, 78.50; Н, 5.85; N, 17.55. $C_{21}H_{18}N_4$ Вычислено %: С, 77.28; Н, 5.56; N, 17.17.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 10.14 (с, 1H, NH для соедин. 15б), 9.41 (с, 1H, NH для соедин. 15a), 5.52 (с, 1H, Н-8), 6.72 (с, 1H, =CH-Ph), 3.43-2.90 (м, 4H, Н6-Н7), 7.27-7.65 (м, 10H, Ph)

5-(Тиенилметилен)-8-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-а]циклопента-4,8-дигидропиримидин (16)

Синтезируют аналогично соединениям **14, 15a, б**, исходя из 0.2г (2.41 ммоль) С-аминотетразола, 0.54г (4.8 ммоль) тиофенкарбальдегида и 0.21г (2.41 ммоль) циклопентанона. Выход 0.52 г (69 %), т.пл. 245-247 $^{\circ}C$. Найдено% С, 55.76; Н, 3.72; N, 20.40. S, 18.46 $C_{16}H_{13}N_5S_2$ Вычислено %: С, 55.21; Н, 3.68; N, 20.63. S, 18.89.

Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м.д.: 10.77 (с, 1H, NH), (с, 1H, Н-8), 7.11 (с, 1H, =CH-Th), 2.88-2.36 (м, 4H, Н6-Н7), 7.27-7.65 (м, 10H, Th) (Приложение рис. 9)

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д./м.д.: 6.95/56.6 Н-8/С-8, 7.11/112.8 Н(=CH-Th)/C(=CH-Th).

5-Тиенилметилен-8-(тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента[d]-4,8-дигидропиримидин (17a) и 5-(тиофен-2-ил)-8-тиенилметилен[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента-4,5-дигидропиримидин (17б)

Синтезируют аналогично соединениям **14-16**, исходя из 0.2г (2.41 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола, 0.54г (4.8 ммоль) тиофенкарбальдегида и 0.20г (2.41 ммоль) циклопентанона. Выход 0.52 г (72 %), т.пл. 153-154 $^{\circ}\text{C}$. Найдено% С, 60.70; Н, 4.24; N, 16.03. S, 19.03. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2$ Вычислено %: С, 60.33; Н, 4.17; N, 16.55. S, 18.95.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 9.81 (с, 1Н, NH для соедин. 17б), 8.57 (с, 1Н, NH для соедин. 17a), 5.85 (с, 1Н, Н-8), 6.39 (с, 1Н, Н-5 для соедин. 17б), 6.77 (с, 1Н, =CH-Ph), 2.98-2.51 (м, 4Н, Н6-Н7), 7.27-7.65 (м, 10Н, Th) (Приложение рис. 10)

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д./м.д.: 5.85/54.5 Н-8/С-8 для соедин. 17a, 6.39/58.1 Н-5/С-5 для соедин. 17б, 6.78/111.9 Н-2/С-2 для соедин. 17a, 7.97/116.4 Н-2/С-2 для соедин. 17б.

5-(5-Нитротенилметилен)-9-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-б]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (18)

0.4 г (1,2 ммоль) 2-(5-Нитротенилметилен)-6-бензилиденциклогексанона и 0.1 г (1,2 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола растворяют в 2 мл ДМФА и нагревают 2.5 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы промывают дистиллированной водой, сушат. Выход 0.3 г (64%), т. пл. 282-285 $^{\circ}\text{C}$. Найдено% С, 64.00; Н, 4.53; N, 18.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ Вычислено %: С, 64.41; Н, 4.90; N, 18.67.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.82 (с, 1H, H-9), 8.41 (с, 1H, NH), 8.00 (с, 1H, H-2), 2.76-3.26 (м, 2H, H6), 1.24-1.85 (м, 2H, H-7), 1.96-2.26 (м, 2H, H8).

5-(5-Нитрофурилметилен)-9-фенил[1,2,4]триазоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (19)

Синтезируют аналогично соединению **18**, исходя из 0.4 г (1.3 ммоль) 2-(5-нитрофурилметилен)-6-бензилиденциклогексанона и 0.11 г (1.3 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола. Выход 0.31 г (64%), т. пл. 267-268 $^{\circ}\text{C}$. Найдено% С, 66.93; Н, 4.87; N, 16.67. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ Вычислено %: С, 66.05; Н, 4.87; N, 17.80.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.84 (с, 1H, H-9), 8.21 (с, 1H, NH), 8.02 (с, 1H, H-2), 2.82-3.08 (м, 2H, H6), 1.23-1.36 (м, 2H, H7), 1.80-2.17 (м, 2H, H8).

5-(5-Нитротииенилметилен)-9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (20).

Синтезируют аналогично соединениям **18**, **19** исходя из 0.5 г (1.5 ммоль) 2-(5-нитротииенилметилен)-6-бензилиденциклогексанона и 0.13 г (1.5 ммоль) С-аминотетразола. Выход 0.32 г (68%), т. пл. 214-215 $^{\circ}\text{C}$ (разл.). Найдено% С, 60.92; Н, 4.25; N, 21.14. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ Вычислено %: С, 60.15; Н, 4.11; N, 21.42.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.16 (с, 1H, H9), 10.91 (с, 1H, NH), 2.72-3.12 (м, 2H, H6), 1.26-1.87 (м, 2H, H7), 2.01-2.17 (м, 2H, H8).

5-(5-Нитрофурилметилен)-9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (21).

Синтезируют аналогично соединениям **18-20** исходя из 0.4 г (1.3 ммоль) 2-(5-нитрофурилметилен)-6-бензилиденциклогексанона и 0.11 г (1.3 ммоль) С-аминотетразола. Выход 0.35 г (72%), т. пл. 205-207 $^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Найдено% С, 61.23; Н, 4.97; N, 21.04. $C_{16}H_{16}N_6O_3$ Вычислено %: С, 60.31; Н, 4.79; N, 22.21.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6.13 (с, 1H, H9), 10.45 (с, 1H, NH), 2.77-3.22 (м, 2H, H6), 1.18-1.83 (м, 2H, H7), 1.98-2.15 (м, 2H, H8).

3.6 Алкилирование тетразолоцикланогидропиримидинов

4-Метил-9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (22)

0.6г (2.3 ммоль) 9-Фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (4) растворяют в 10г 3%го раствора гидроксида натрия в изопропиловом спирте и добавляют 0.4г (2.3ммоль) йодистого метила. Смесь перемешивают 2 часа при 20 $^{\circ}C$. Полученный раствор заливают водой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат под вакуумом. Выход 0.52г (80%); т. пл. 123-125 $^{\circ}C$. Найдено% С, 67.94; Н, 6.85; N, 27.30. $C_{15}H_{17}N_5$ Вычислено %: С, 67.39; Н, 6.41; N, 26.20.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 5.93 (с, 1H, H-9); 3.35 (с, 3H, CH_3) 2.17 -2.51 (м, 2H, H-5); 1.89-1.61(м, 6H, H-6 – H-8), 7.28-7.42 (м, 5H, ароматич. протоны)

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 151.7 (C-3a), 130.2 (C-4a), 138.7 (C-1' Ph), 127.5 (C-2' Ph), 128.9-128.8 (C-3' – C-4' Ph), 105.2 (C-8a), 62.8 (C-9), 32.1 (CH_3), 21.6-26.2 (C-5 – C-8) (Приложение рис. 11).

Спектр HSQC 1H - ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д./м.д.: 5.93/62.8 H-9/ C-9, 3.35/32.1 CH_3 / CH_3 (Приложение рис. 12)

Спектр HMBC 1H - ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д./м.д.: 3.35/130.2 CH_3 /C-4a, 3.35/151.7 CH_3 /C-3a, 5.93/105.2 H-9/C-8a, 5.93/130.2 H-9/C-8a, 5.93/138.7 H-9/C-1', 5.93/127.5 H-9/C-2'(Приложение рис. 13)

Спектр NOE 1H - 1H ($CDCl_3$), δ , м.д./м.д.: 3.35/2.17 -2.51 CH_3 /H-5; 5.93/1.88-1.78 H-9/H-8, 5.93/7.21 H-9/H-2'.

4-Метил-10-фенилтетразоло[1,5-а]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидин (23)

Синтезируют аналогично соединению **22**, исходя из 0.3г (0.59 ммоль) 10-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина, 0.12г (0.59 ммоль) йодистого метила. Выход 0.21г (74%); т. пл. 128-131⁰С. Найдено% С, 68.76; Н, 7.15; N, 15.63. C₁₆H₁₉N₅ Вычислено %: С, 68.30; Н, 6.41; N, 24.89.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.97 (с, 1Н, Н-10); 3,46 (с, 3Н, CH₃); 2.56–2.55 (м, 2Н, Н-5); 2.04-1.94 (м, 2Н, Н-9); 1.72-1.65 (м, 4Н, Н-6, Н-8); 1.40-1.24 (м, 2Н, Н-7) 7.18-7.37 (м, 5Н, ароматич. протоны)

4-Метил-11-фенилтетразоло[1,5-а]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидин (24)

Синтезируют аналогично соединениям **22**, **23**, исходя из 0.3г (0,59 ммоль) 11-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина 0.20г (0.59 ммоль) йодистого метила. Выход 0.29г (79%); Тпл. 132-134⁰С. Найдено% С, 68.96; Н, 7.18; N, 23.86. C₁₇H₂₁N₅ Вычислено %: С, 69.21; Н, 7.17; N, 23.71.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.04 (с, 1Н, Н-11); 3.53 (с, 3Н, CH₃); 2.44-2.62 (м, 2Н, Н-5); 1.45-2.17 (м, 10Н, Н-6 – Н-10) 7.25-7.38 (м, 5Н, ароматич. протоны). (Приложение рис. 15)

4-Метил-9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолин (25)

Синтезируют аналогично соединениям **22-24**, исходя из 0.3г (1.16 ммоль) 9-(тиофен-2-ил) тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина , 0.16г (1.16 ммоль) йодистого метила. Выход 0.21г (68%); т. пл. 121-123⁰С. Найдено% С,

56.83; H, 5.24; N, 26.01; S, 11.92. $C_{13}H_{15}N_5S$ Вычислено %: C, 57.12; H, 5.53; N, 25.62; S 11.73.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6.25 (с, 1H, H-9); 3.59 (с, 3H, CH_3) 2.17 -2.51 (м, 2H, H-5); 1.89-1.61(м, 6H, H-6 – H-8), 6.98-7.38 (м, 3H, H-3 – H-5 тиюфена)

4-Метил-10-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидин (26)

Синтезируют аналогично соединениям **22-25**, исходя из 0.3г (1.09 ммоль) 10-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина , 0.15г (1.09 ммоль) йодистого метила. Выход 0.22г (71%); т. пл. 133-135 $^{\circ}C$. Найдено%: C, 58.96; H, 6.32; N, 24.01; S, 10.71. $C_{13}H_{15}N_5S$ Вычислено %: C, 58.51; H, 5.96; N, 24.37 S, 11.61.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6.29 (с, 1H, H-10); 3.66 (с, 3H, CH_3); 2.37-2.51 (м, 2H, H-5); 1.69-2.02 (м, 8H, H-6 – H-9); 6.96-7.31 (м, 3H, H-3 – H-5 тиюфена)

4-Метил-11-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидин (27)

Синтезируют аналогично соединениям **22-26**, исходя из 0.3г (1.04 ммоль) 11-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,11-дигидропиримидина, 0.15г (1,04 ммоль) йодистого метила. Выход 0.23г (74%); т. пл. 142-143 $^{\circ}C$. Найдено%: C, 60.11; H, 5.87; N, 23.46; S, 10.56. $C_{13}H_{15}N_5S$ Вычислено %: C, 59.77; H, 6.35; N, 23.24 S, 10.64.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 6.41 (с, 1H, H-11); 3,70 (с, 3H, CH_3); 2.62-2.69 (м, 2H, H-5); 2.48-2.52 (м, 2H, H-10); 2.29- 1.43 (м, 8H, H-6-H-9) 6.97-7.30 (м, 3H, H-3 – H-5 тиюфена)

3.7 Окислительное дегидрирование тетразолоцикланодигидропиримидинов

9-Фенилтетразоло[5,1-b]хиназолин (28)

0.15г (0.59ммоль) 9-Фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (4) сплавляют с 0.18г (5.92 ммоль) элементной серы 4 ч в круглодонной колбе, снабженной газоотводной трубкой, один конец которой опущен в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Окончание реакции определяют по прекращению выделения сероводорода. Остывшую смолообразную массу растворяют в хлороформе. Полученные после испарения хлороформа на воздухе кристаллы, растворяют в петролейном эфире и пропускают через колонку, наполненную Al_2O_3 . Элюент собирают, растворитель упаривают. Полученные кристаллы сушат под вакуумом. Выход 0.10г (66%), $R_f = 0.35$, т. пл. 125-127 °С.

Найдено, % : С 67.42; Н 4.24; N 28.34. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5$. Вычислено, % : С 67.46; Н 4.42; N 28.11.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.94-7.09 (м. 10H, ароматические протоны).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 175.85 (C-9), 158.88 (C-4a), 137.12 (C-3a), 129.96-128.42 (Ph, C-8, C-7, C-6 C-5), 123.06 (C-8a).

ИК-спектр ν , cm^{-1} : 1640, 1676 (C=C); 1502 (C=N); 1575 (N=N).

9-(4-Метоксифенил)тетразоло[5,1-b]хиназолин (38)

Синтезируют аналогично соединению 28, исходя из 0.30г (1ммоль) 9-(4-метоксифенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина и 0.32 г (10 ммоль) элементной серы. Выход 0.22г (78%), т. пл. 103-105⁰С. Найдено, % : С 64.03; Н 5.13; N 25.52. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено, % : С 64.04; Н 5.37; N 24.90.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.82-7.34 (м. 10H, ароматические протоны); 3.66 (с, 3H, CH_3).

ИК-спектр, ν см⁻¹: 1660 (Ph), 1508 (C=N тетр. цикл), 2349 (CH₃-).

9-Фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (29)

а) 0.3г (0.59ммоль) 9-Фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина растворяют в 7 г (123ммоль) ледяной уксусной кислоты и добавляют 0.9г нитрита натрия (1.18 ммоль). Реакционную смесь выдерживают 24 часа при комнатной температуре, заливают водой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат под вакуумом.

Выход 0.19г (43%), Rf= 0.48, т. пл. 98-101 °С.

б) 0.25г (0.97ммоль) 9-(Фенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина растворяют в 7г ледяной уксусной кислоты и добавляют 0.2г (2 ммоль) оксида хрома (VI). Смесь нагревают 1 час при 80 °С. Окончание реакции определяют по окрашиванию раствора в зеленый цвет. Полученный раствор заливают водой до выпадения осадка. Осадок отфильтровывают. Сушат под вакуумом. Выход 0.15 г (35%), Rf= 0.46, т. пл. 98-101 °С.

Найдено, % : С 66,15; Н 5.18; N 27.89. C₁₄H₁₃N₅. Вычислено, % : С 66,40; Н 5,93; N 27.67.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.17 -2.51 (м, 2H, H-5); 1.89-1.61(м, 6H, H-6 – H-8), 7.51-7.98 (м. 5H, ароматические протоны). (Приложение рис. 21).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 149.8 (C-3a); 138.6 (C-4a); 128.9, 128.9; 128.7; 127.6 (C₆H₅), 103.1 (C-8a); 136.3 (C-9); 27.0 (C-5); 26.4 (C-7); 25.2 (C-8); 22.2 (C-6). (Приложение рис. 22).

ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2882, 2952 (CH₂); 1672 (C=C); 1617 (C=N); 1418 (N=N). (Приложение рис. 23)

10-Фенилтетразоло[1,5-b]циклогепта[d]пиримидинин (30)

а) Синтезируют аналогично соединению **28**, исходя из 0.3г (0.59ммоль) 10-фенилтетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина и 0.17г (5.3 ммоль) элементарной серы. Выход 0.26г (66%), $R_f=0.49$ т. пл. 125-128⁰С.

б) Синтезируют аналогично соединению **29**, исходя из 0.3г (0.59ммоль) 10-фенилтетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина, 0.9г (1.5 ммоль) нитрита натрия и 7г ледяной уксусной кислоты. Выход 0.19г (43%), $R_f=0.51$, $T_{пл}$ 125-127⁰С.

в) Синтезируют аналогично соединению **29**, исходя из 0.3г (0.59 ммоль) 10-фенилтетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина, 0.11г (1.18 ммоль) оксида хрома (VI) и 7г ледяной уксусной кислоты.

Выход 0.11г (33%), $R_f=0.51$, т. пл. 125-127⁰С.

Найдено, % : С 67.69; Н 5.06; N 26.73. $C_{15}H_{15}N_5$. Вычислено, % : С 67.92; Н 5.66; N 26.42.

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 7.41-7.26 (м, 5Н ароматические протоны); 2.56–2.55 (м, 2Н, Н-5); 2.04-1.94 (м, 2Н, Н-9); 1.72-1.65 (м, 4Н, Н6, Н-8); 1.40-1.24 (м, 2Н, Н-7) (Приложение рис. 15)

Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м. д.: 149.7 (С-3а); 138.8 (С-4а); 134.1; 128.9; 128.8; 127.9 (С₆Н₅); 106.7 (С-9а); 106.8 (С-10); 31.7 (С-7); 33.1 (С-5); 29.6 (С-8); 26.4 (С-6); 25.6 (С-9) (Приложение рис. 16)

11-Фенилтетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-пиримидин (31)

а) Синтезируют аналогично соединениям **29**, **30**, исходя из 0.3г (0.59ммоль) 11-фенилтетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина и 0.22г (5.92 ммоль) элементарной серы. Выход 0.2 (63%), $R_f=0.62$, т. пл. 135-137⁰С.

б) Синтезируют аналогично соединениям **29**, **30**, исходя из 11-фенилтетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-4,11-дигидропиримидина 0.3г

(0.59 ммоль), 0.9 г (1.5 ммоль) нитрита натрия и 7 г ледяной уксусной кислоты. (Получена неидентифицируемая смесь)

с) Синтезируют аналогично соединению **29**, **30**, исходя из 11-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]-4,11-дигидропиримидина 0.3 г (0.59 ммоль), 0.11 г (1.18 ммоль) оксида хрома (VI) и 7 г ледяной уксусной кислоты. Выход 0.09 (28%), $R_f = 0.62$, т. пл. 135-137 °С. Найдено, % : С 68.82; Н 6.09; N 25.89. $C_{16}H_{17}N_5$. Вычислено, % : С 68.81; Н 6.09; N 25.09.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.41-7.26 (м, 5H, ароматические протоны), 2.64-2.44 (м, 2H, H-5); 2.18-1.97 (м, 2H, H-10); 1.88-1.73 (м, 2H, H-6); 1.61-1.44 (м, 4H, H-8, H-9); 1.25-1.20 (м, 2H, H-7). (Приложение рис. 17)

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 175.1 (C-3a); 139.1 (C-4a); 130.7; 129.0; 128.9, 127.8 (C_6H_5); 104.8 (C-10a); 104.5 (C-11); 29.4 (C-5); 28.8 (C-9); 28.5 (C-8); 27.6 (C-7); 26.4 (C-6); 25.94 (C-10). (Приложение рис. 18).

9-(Тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (32)

а) Синтезируют аналогично соединению **28**, исходя из 0.25 г (0.97 ммоль) 9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина и 0.22 г (5.92 ммоль) элементной серы. Выход 0.11 г (44%), $R_f = 0.43$, т. пл. 132-133 °С.

б) Синтезируют аналогично соединениям **29-31**, исходя из 0.25 г (0.97 ммоль) 9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина, 0.15 г (1.95 ммоль) нитрита натрия и 7 г ледяной уксусной кислоты. Выход 0.055 г (23%), т. пл. 133-135 °С.

с) Синтезируют аналогично соединениям **29-31**, исходя из 0.25 г (0.97 ммоль) 9-(тиофен-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина, 0.2 г (2 ммоль) оксида хрома (VI) и 7 г ледяной уксусной кислоты. Смесь выдерживают 1 час при 80 °С. Выход 0.073 г (29%), т. пл. 133-135 °С.

Найдено, %: С 55.83; Н 4.89; N 26.89; S 12.11. $C_{12}H_{11}N_5S$. Вычислено, %: С 56.03; Н 4.28; N 27.24; S 12.45.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.20-7.22(1H, м Н-3 тиафена), 7.68 (1H, д, Н-4 тиафена), 7.84 (1H, д, Н-5 тиафена), 2.94-3.41 (2H, Н5); 1.26-2.18 (6H, м, Н-6 – Н-8). (Приложение рис. 14).

10-(Тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]пиримидин (33)

а) Синтезируют аналогично соединению **28**, исходя из 0.25 г (0.92 ммоль) 10-(тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина и 0.22г (5,92 ммоль) элементной серы. Выход 0.085г (34%), т. пл. 114-118 $^{\circ}\text{C}$

б) Синтезируют аналогично соединениям **29-32**, исходя из 0.25 г (0.92ммоль) 10-(тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина, 0.15г (1.95 ммоль) нитрита натрия и 7 г ледяной уксусной кислоты. (Получена неидентифицируемая смесь соединений)

с) Синтезируют аналогично соединению **29-32**, исходя из 0.25 г. (0.92 ммоль) 10-(тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина, 0.2г (2 ммоль) оксида хрома (VI) и 7 г ледяной уксусной кислоты. Выход 0.07г (26%), т. пл. 119-120 $^{\circ}\text{C}$

Найдено, % : С 57.60; Н 4.89; N 25.57; S 11.05; $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$ Вычислено, % : С 57.56; Н 4.80; N 25.83; S 11.80.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.19-7.21(м, 1H, Н-3 тиафена), 7.66(д, 1H, Н-4 тиафена), 7.82 (д, 1H, Н-5 тиафена), 2.37-2.51 (м, 2H, Н-5), 1.69-2.02 (м, 6H, Н-6 – Н-8). (Приложение рис. 19).

11-(Тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклоокта[d]пиримидин (34)

А) Синтезируют аналогично соединению **28**, исходя из 0.25 г (0.88 ммоль) 11-(тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-4,10-дигидропиримидина и 0.22г (5.92 ммоль) элементной серы.

Выход 0.08г (31%), т. пл. 107-109 $^{\circ}\text{C}$

В) Синтезируют аналогично соединению **29-33**, исходя из 0.25г (0.92ммоль) 11-(тиафен-2-ил)тетразоло[1,5-b]циклоокта[d]-4,10-дигидропиримидина, 2.5г

(2.3 ммоль) нитрита натрия и 7 г (123ммоль) ледяной уксусной кислоты. (Получена неидентифицируемая смесь соединений)

С) Синтезируют аналогично соединению **29-33**, исходя из 0.25 г (0.88 ммоль) 11-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]-4,10-дигидропиримидина, 0.2г (2 ммоль) оксида хрома (VI) и 7 г ледяной уксусной кислоты. Выход 0.06г (24%), т. пл. 108-110⁰С.

Найдено, % : С 58.60; N 24.12; H 5.57; S 11.59. C₁₄H₁₅N₅S Вычислено, % : С 58.94; H 5.26; N 24.56; S 11.22.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.19-7.21(1H, м H-3 тиофена), 7.66(1H, д, H-4 тиофена), 7.82 (1H, д, H-5 тиофена), 2.62-2.69 (2H, м, H⁵); 2.48-2.52 (2H, м, H 10); 2.23-2.29 (2H, м, H6); 2.08-2.12 (2H, м, H 9); 1.43-1.87 (4H, м, H7, H8).

(Приложение рис. 20)

9-(Фуран-2-ил)тетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (35)

Синтезируют аналогично соединениям **29-34**, исходя из 0.35 г (1.41 ммоль) 9-фурилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина, 0.28 г (2.82 ммоль) оксида хрома (VI) и 5.2г ледяной уксусной кислоты Выход 0.05 г (18%) т. пл. 180-182⁰С. Найдено, % : С 60.35; H 5.05; N 28.81. C₁₂H₁₁N₅O Вычислено, % : С 59.75; H 4.56; N 29.09.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.66 (д, 1H, H-4 фурана), 7.42-7.68 (м, 2H, H-3 – H-5 фурана), 1.57-3.60 м.д. (м, по 2H, CH₂) (Приложение рис. 24).

ИК-спектр, ν см⁻¹: 1508 (C=N тетр. цикла), 1016-1047 (=C-O-C=) , 2349-2998 (CH₂). (Приложение рис. 24).

9-(4-Метоксифенил)тетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (36)

Синтезируют аналогично соединению **29-35**, исходя из 0.30г (1.06 ммоль) 9-(4-метоксифенил)тетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (11), 0.21 г (2.12 ммоль) оксида хрома (VI) и 7 г ледяной уксусной кислоты. Выход

0.12г (38%), Тпл 160-162⁰С. Найдено, % : С 65.03; Н 4.13; N 25.52. C₁₅H₁₅N₅O. Вычислено, % : С 64.04; Н 5.37; N 24.90.

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 6.86-7.24 (м, 4Н, ароматические протоны), 3.85 (с, 3Н, CH₃), 1.40-3.20 (м, Н-5- Н-8) (Приложение рис. 25).

9-(3-Нитрофенил)тетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин(37)

а) Синтезируют аналогично соединению **28**, исходя из 0.30г (1.14 ммоль) 9-(3-нитрофенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина и 0.32 г (11.4 ммоль) элементной серы. Выход 0.21г (52%), т. пл. 168-170⁰С.

с) Синтезируют аналогично соединениям **29-36**, исходя из 0.4 г (1.41 моль) 9-(3-нитрофенил)тетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина, 5 мл ледяной уксусной кислоты и 0.28 г (2.82 моль) оксида хрома VI. Выход 0.05г (18%) т. пл. 180-182⁰С.

Найдено, % : С 58.85; Н 4.24; N 29.56. C₁₄H₉N₅O₂. Вычислено, % : С 56.75; Н 4.08; N 28.36.

ИК-спектр, ν см⁻¹: C=N тетр. цикл (1508 см⁻¹), - CH₂- (2349-2998 см⁻¹), 1354 (-NO₂ s), 1557 (-NO₂ as)

9-Фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин и 9-фенилтетразоло[5,1-b]-5,6,7,9-тетрагидрохиназолин (29б)

0.15 г (0.99 ммоль) 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина растворяют в 10мл 5% раствора гидроксида натрия в изопропиловом спирте. Реакционную смесь кипятят 4ч, охлаждают, нейтрализуют уксусной кислотой, до pH 7...8, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0.10г (70%) т. пл. 247-250⁰С. Найдено, % : С 66,15; Н 5.18; N 27.89. C₁₄H₁₃N₅. Вычислено, % : С 66,40; Н 5,93; N 27.67.

Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 5.93 (с, 1 Н, Н-9); 5.08(т,1Н, Н-8) 1.02-1.20, 1.30-1.64, 1.89-2.89 (м, по 2 Н, Н-6 – Н-8); 6.79-7.50(м, 5Н ароматические протоны)

Выводы

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных тетра- и триазолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C5-C8, различной степени насыщенности, NH- незамещенных и содержащих заместители при C- и N-атомах в пиримидиновом фрагменте и алицикле с использованием реакций трех- и двухкомпонентной циклоконденсации, окислительного дегидрирования, алкилирования. Выявлены закономерности и особенности изучаемых реакций в зависимости от строения реагентов и условий.
2. При трехкомпонентной конденсации (тиофенкарбальдегид, 3-амино-1,2,4-триазол, циклоалканон C₆-C₈) получены изомерные триазолоцикланодигидропиримидины, различающихся положением двойной связи, соотношение которых определяется размером алицикла.
3. Предложена схема образования тетразологидрохиназолинов экспериментально обоснованная выделением аминнокетонного интермедиата и его дальнейшим превращением
4. Трехкомпонентная циклоконденсация применима для синтеза илидензамещенных азоцикланопиримидинов только при использовании в качестве кетонной компоненты цикlopentanона; для получения гомологов с большим размером алицикла следует использовать двухкомпонентную конденсацию кросс-сопряженных диеноновых производных циклических кетонов с аминазолами.
5. Получены ранее неизвестные 4-метилтетразолоцикланопиримидины и установлено, что из возможных направлений моноалкилирования тетразолоцикланопиримидинов реализуется путь селективного алкилирования по атому азота пиримидинового фрагмента, что установлено с привлечением методов одно- и двумерной ЯМР спектроскопии.

6. Выявлены закономерности и особенности окислительного дегидрирования замещенных три(тетр)азолоцикланопиримидинов в зависимости от их строения и типа окислителя. Установлены предпочтительность ароматизации дигидропиримидинового цикла, возможность полной ароматизации в системах с циклогексановым фрагментом. Выбраны предпочтительные окислители для азолоцикланопиримидинов в зависимости от их строения.

7. Среди вновь синтезированных веществ выделены соединения:

- с бактериостатической активностью в отношении штамма бактерий *Escherichia coli* XL-1 превышающей активность препаратов сравнения;
- обладающие заслуживающим внимания альгицидным действием в отношении зеленых микроводорослей *Dunaliella salina* Teod;
- проявляющие свойства ингибиторов коррозии стали марки Ст3 со средним защитным эффектом.

Список использованных источников

1. Fischer, G. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines / G. Fisher // Adv. Heterocycl. Chem. – 1993. – V.57. – P. 81-128.
2. 7,8-Dichloro-1-oxo- β -carbolines as a Versatile Scaffold for the Development of Potent and Selective Kinase Inhibitors with Unusual Binding Modes / K. Huber, L. Brault, O. Fedorov [at al.] // J. Med. Chem – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 403-413.
3. 6-Heteroarylpyrazolo[3,4-b]pyridines: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) / J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, A. Naylor // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. - V. 13. - P. 3059-3062.
4. Synthesis and biological evaluation of 3,6-diamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as protein kinase inhibitors / M. Chiouaa, A. Samadia, E. Sorianoa [at al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. - V. 19. - P. 4566-4569.
5. Synthesis and evaluation of novel inhibitors of pim-1 and pim-2 protein kinases / Z. Xia, C. Knaak, J. Ma [at al.] // J. Med. Chem – 2009. – Vol. 52, №1. – P. 74-86.
6. Synthesis and SAR of a new series of cox-2-selective inhibitors: pyrazolo[1,5-a]pyrimidines / C. Almansa, A.F. De Arriba, F.L. Cavalcanty [at al.] // J. Med. Chem. – 2001. - Vol. – 44. - P. 350-361
7. Synthesis and Structure–Activity Relationship of a New Series of Potent Angiotensin II Receptor Antagonists: Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives / T. Shiota, T. Yamamori, K Sakai [at al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1999. - Vol. 47. - P. 928-938.
8. Discovery and characterization of a novel 7-aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine analog as a potent hepatitis C virus inhibitor / J. Y. Hwang, M. P. Windisch, S. Jo // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. - Vol. 22. - P. 7297 -7301
9. Панова, О. С. Синтез, свойства и биологическая активность алкил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов и их

производных: автореф. дисс... канд. фарм. н. : 14.04.02 / О.С. Панова; Перм. гос. фарм. ак. – Пермь : Изд-во Перм. ун-та, 2009. - 24 с.

10. Гарагуля, А.Д. / Противомикробная активность нитропроизводных азоло[1,5-а]пиримидина и азоло[5,1-с][1,2,4]триазина // Химико-фармацевтический журнал. - 1990. - №1. - С. 39-40.

11. Pat. 0266815, US, 2004/0266,815 Herbicide antidotes as safeners for reducing phytotoxicity resulting from synergistic interaction between herbicides and other pesticides

12. Fiaud, C. Contribution to a Comparative Study of the Corrosion Inhibiting Effect of Some Azoles, to Protect the Cu70-30Ni Alloy in Aerated NaCl 3% in Presence of Ammonia / C. Fiaud. // In Proceedings of the 8th European Symposium on corrosion inhibitors Ferrara. - 1995. – P. 929.

13. Inhibition of cobalt active dissolution by benzotriazole in slightly alkaline bicarbonate aqueous media / E.Guilminot, J. J.Rameau, F.Dalard [et al.]// J. Appl. Electrochem. – 2000. - Vol.30. – P. 21-29.

14. Katritzky, A.R. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds / A.R. Katritzky - New York: «Pergamon Press» - 1984. – 78p.

15. Кузнецов, Ю. И. Физико-химические аспекты защиты металлов ингибиторами коррозии класса азолов/ Ю. И. Кузнецов, Л. П. Казанский // Успехи химии.- 2008. - Т. 77, № 3. - С. 227-240.

16. Eisner, U. The Chemistry of Dihydropyridines / U. Eisner, J. Kuthan // Chemical Reviews. - 1972. – Vol. 72. – P. 1-42.

17. Kuthan J. Development in Dihydropyridine Chemistry / J. Kuthan, A. Kurfürst // Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. – 1982. – Vol. 21. – P. 191-261.

18. Морковник, А. С. Гетероциклические катион-радикалы / А. С. Морковник, О. Ю. Охлобыстин // ХГС. – 1980. – № 8. – С. 1011-1029.

19. Матерн А. И. Прогресс в исследовании окисления дигидропиридинов и их аналогов / А. И. Матерн, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Успехи химии. – 2007. – Т. 76, № 1. – С. 27-45.
20. Синтез и химические превращения частично гидрированных [1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолинов / В.В. Липсон, С.М. Десенко, И.В. Игнатенко [и др.] // Изв. РАН Сер. Хим. – 2006. – № 2. – С. 335-340.
21. Tong, K.Y., Microbial Biotransformation: Recent Developments on Steroid Drugs / K.Y. Tong, X. Dong // Recent Pat. Biotechnol. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 141–153.
22. Chebanov, V.A. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations / V.A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko // Top. Heterocycl. Chem. – 2010. – № 23. – P.41-84.
23. Chebanov, V.A. Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls / V.A. Chebanov, S. M. Desenko, T. W. Gurley / Springer, Würzburg. – 2008. – P. 85-93.
24. Чебанов, В.А. Многокомпонентные реакции гетероциклизации с управляемой селективностью / В.А. Чебанов, С. М. Десенко // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 4. – С. 607-625.
25. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile / Yu.V.Sedash, N.V. Gorobets, V.A. Chebanov [at al.] // RSC Adv. – 2012. – № 17. – P. 6719–6728.
26. Kumari, K. An Expeditious Synthesis of Tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4H)-ones and Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K. Kumari, D. S. Raghuvanshi, K.N. Singh // Org. Prep.Proced. Intern. – 2012. – 44. – P. 460–466.
27. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity / Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko, S.V. Shishkina [at al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 11041-11049.

28. Десенко, С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов. - Харьков: «Фолио», 1998. – 145 с.
29. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine systems using Vilsmeier–Haack conditions/ J. Quiroga, J. Trilleras, B. Insuasty [et al.]// Tetrahedron Lett. – 2008 - №49 – P. 2689–2691
30. Kurihara, T. Ring transformation of 6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. IV (1). Reduction and reaction of 5a-acetyl-6a-ethoxycarbonyl-5a,6a-dihydro-6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitriles with primary amines / T. Kurihara, K. Nasu, T. Tani // J. Heterocycl. Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 519-523.
31. Кадутский, А. П. Реакции 6-аминохинолинов с формальдегидом и циклическими β-дикетонами. Синтез производных бензо[b]- и индено[2,1-b][4,7]-фенантролинов. / А. П. Кадутский, Н. Г. Козлов // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, № 9. – С. 1388- 1391.
32. Microwave assisted synthesis of triazoloquinazolinones and benzimidquinazolinones / A.-F. E Mourad, A.A. Aly, H.H. Farag, E. A. Beshr // Beilstein J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 3. - №. 11. P. 619-621.
33. Чернышев, В.М. Усовершенствованный синтез 2-амино-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов / В.М. Чернышев, А.Н. Соколов, В.А. Таранушич // Журнал прикладной химии. - 2006. - Т. 79, вып. 7. - С. 1144-1147.
34. Сидоренко, Д.Ю. Бензаннелирование 5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразолопиримидина халконами и их синтетическими аналогами как метод синтеза тетразоло[5,1-b]хиназолинов / Д. Ю. Сидоренко, В.Д. Орлов // Изв. РАН Сер. Хим. – 2008. - № 9. - С. 1971-1976.
35. Липсон, В.В. Синтез и химические свойства частично гидрированных 3-метил-4-арил(гетерил)пиразоло[3,4-b]пиридин-6-онов / В.В. Липсон, М.Г. Широкобокова, В. И. Мусатов // Журнал органической и фармацевтической химии. - 2005. - Т. 3, Вып. 3(11). - С. 64-69.

36. Орто-алкоксизамещенные халконы в реакции с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / М.С. Валова, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа. – Екатеринбург: УрО РАН. – 2010. - С. 61-69.
37. Saini, A. New Strategy for the Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines Catalyzed by DMSO under Aerobic Conditions / A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu // Synthetic Communications. – 2007. – Vol. 37. –P. 2317-2324.
38. 3-Оксизамещенные пиримидо[1,2-а]бензимидазола / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон [и др.] // Химия гетероциклических соединений. - 1993. - №5. - С. 688-693.
39. Десенко, С.М. Химические превращения 5,7-дизамещенных дигидро-1,2,4-триазолопиримидинов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон // Химия гетероциклических соединений. - 1990. - №12. - С. 1638-1642.
40. Синтез и химические превращения частично гидрированных [1,2,4]триазоло[5,1-б]хиназолинов / В.В. Липсон, С.М. Десенко, И.В. Игнатенко [и др.] // Изв. РАН Сер. Хим. – 2006. - № 2. - С. 335-340.
41. Синтез и окисление ароматических замещенных 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон [и др.] // Химия гетероциклических соединений. - 1993. - №1. - С. 109-114.
42. Производные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина, аннелированные карбоциклами / С.М. Десенко, Х. Эстрада, В.Д. Орлов, О.А. Пономарев // Химия гетероциклических соединений. - 1991. - №1. - С. 105-108.
43. Десенко, С.М. Циклоконденсация халконов с 2-амино- и 1,2-диаминобензимидазолами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов // Химия гетероциклических соединений. - 1989. - №8. - С. 1071-1075.
44. Орлов, В.Д. Циклоконденсация α,β -непредельных кетонов с 3-амино-1,2,4-триазолом / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, К. А. Потехин, Ю.Т. Стручков // Химия гетероциклических соединений. - 1988. - №2. - С. 229-233.

45. Липсон, В.В. Химические превращения 2-метил-5,7-дифенил-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина / В.В. Липсон, С.М. Десенко, М.Г. Широбокова [и др.]// Химия гетероциклических соединений. - 2005. - № 4. - С. 577-581.
46. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine systems using Vilsmeier–Haack conditions/ J. Quiroga, J. Trilleras, B. Insuasty [et al.]// Tetrahedron Lett. – 2008 - №49 – P. 2689–2691
47. Kurihara, T. Ring transformation of 6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine. IV (1). Reduction and reaction of 5a-acetyl-6a-ethoxycarbonyl-5a,6a-dihydro-6H-cyclopropa[e]pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitriles with primary amines / T. Kurihara, K. Nasu, T. Tani // J. Heterocycl. Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 519-523.
48. Циклоконденсация халконов с ди- и триамино-1,2,4-триазолами / С. М. Десенко, Н. Н. Колос, М. Туэни, В. Д. Орлов // Химия гетероциклических соединений. - 1990. - № 7. - С. 938-941.
49. Арилзамещенные 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина / В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Х. Кирога, С. М. Десенко // Химия гетероциклических соединений. - 1988. - № 7. - С. 962-965.
50. Метод получения 2-алкилтио-3-циано-1,4-дигидропиримидинов / А.А. Краузе, Ю. Э. Пелчер, З.А. Калме, Г.Я. Дубур // Химия гетероциклических соединений. - 1984. - № 8. - С. 1140-1141.
51. Этиловые эфиры 1,4-дигидропиримидин-3,5-дикарботионовых кислот / Б. А. Виганте, Я. Я. Озолс, Б. С. Чекавичус, Г.Я. Дубур // Химия гетероциклических соединений. - 1988. - № 9. - С. 1232-1238.
52. Построение пиримидинового цикла на основе 5-метил-6-карбозокситриазолопиримидинов / Потапов, А.Ю., Полухин, Е.Л., Шихалиев, Х.С., Вережников, В.Н. // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2011. - № 2. – С.41-45.

53. Reaction of β -arylidennaphthylamines with 4-Hydroxycoumarin. A Correction in Structural assignment of the product. III. / R. Martinez, E. Cortes, R.A. Toscano, L.J. Alfaro // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27. – P. 1273-1276.
54. Synthesis and spectra of 7-(o- and p-R-Phenyl)-10,10-dimethyl-8,9,10,11-tetrahydrobenzacridin-8-ones. Structure correction of 1,2,3,4-tetrahydro-2,2-dimethyl-5-aryl-6-aza-7,8-benzophenanthren-4-ones / E. Cortes, R. Martinez, J.G. Avila, R.A. Toscano // J. Heterocycl. Chem. – 1988. – Vol. 25. – P. 895.
55. Варшаломидзе, И.Э. Синтез, (стерео)строение и некоторые реакции изомерных азолахиназолинов и цикланопиразолинов: : автореф. дисс... канд. хим. н. : 02.00.03 / И.Э. Варшаломидзе; СГУ им. Н.Г. Чернышевского – Саратов : Изд-во Сар. ун-та, 2010. - 23с.
56. Григорьев, А. В. Синтез 2,4-диацетил(диэтоксикарбонил)-5-метил-3R-5-гидроксициклогексенил(диенил)ариламинов и их изологов: автореф. дисс... канд. хим. н. : 02.00.03 / А. В. Григорьев; СГУ им. Н.Г. Чернышевского – Саратов : Изд-во Сар. ун-та, 1999. - 24с.
57. Саусиньш, А. Реакции 1,4-дигидропиридинов / А. Саусиньш, Г. Дубур // Химия гетероциклических соединений. - 1993. - № 5. - С. 579-612.
58. Synthetic routes towards tetrazolium and triazolium dinitromethylides / A. R. Katritzky, G. L. Sommen, A. V. Gromova [at. al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2005. - Vol. 41. - P. 111-118.
59. Синтез и химические свойства 5,7-дизамещенных 2-метилтио-4,7-дигидро1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / В.В. Липсон, С.М. Десенко, В.В. Бородина [и др.] // Журнал органической и фармацевтической химии. – 2005. –Т.3, вып.1(9). – С. 51-56.
60. 2-Амино-4,5,6,7-тетрагидро[1,5-а]пиримидины: синтез и реакции с электрофильными реагентами / В.М. Чернышев, А.Н. Соколов, Д.А. Хорошкин, В.А. Таранушич // Журнал органической химии. - 2008. - Т.44, вып. 5. - С. 724 – 730.

61. Колосов, М. А. Этилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, Л. В. Чепелева, В. Д. Орлов // Вестник Харьковского национального университета. – 2013. - №1085. –Вып. 22(45). – С. 39-44.
62. Synthesis, structure and some reactions of 4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-4'H-spiro[cyclohexane-1,9'-[1,2,4]triazolo[5,1-b]quinazolines] / V.M. Chernyshev, D.A. Khoroshkin, A.N. Sokolov [at al.] // J. Heterocycl. Chem. - 2008. – Vol. 45. – P. 1419-1428.
63. Синтез и особенности пространственной структуры 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / С.М. Десенко, О. В. Шишкин, В. Д. Орлов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. - 1994. - № 7. - С. 981-986.
64. Частично гидрированные ароматические замещенные тетразола[1,5-а]пиримидины / С.М. Десенко, Е.С. Гладков, С.А. Комыхов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. - 2001. - №6. - С. 811-813.
65. Мишунин, В.В. Синтез, свойства и биологическая активность метил 7-арил(гетарил)-6-(2-гетероил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а] пиримидин-5-карбоксилатов и их производных: автореф. дисс. ... канд. фарм. н. : 14.04.02 / В.В. Мишунин; Перм. гос. фарм. ак. – Пермь : Изд-во Перм. ун-та, 2011. - 19 с.
66. Pat. 5127936 US , US Cl. 544/263. Substituted phenyltriazolopyrimidine herbicides. Chem. Abs. – 1977. – Vol. 8, № 3(18). – P. 99-105.
67. Матвеева, А.А. Антимикробная активность замещенных гидротетразолоцикланопиримидинов / А.А. Матвеева, С.В. Райкова, Г.Л. Шуб // J. Comb. Chem. – 2006. - Vol. 8. P. - 427-434.
68. Microwave assisted synthesis of triazoloquinazolinones and benzimidquinazolinones / A.-F. E Mourad, A.A. Aly, H.H. Farag, E. A. Beshr // Beilstein J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 3. - No. 11. – P. 615-619.

69. Азидо-тетразольная таутомерия / В. Я. Починок, Л.Ф. Авраменко, Т.Ф. Григоренко, В.Н. Скопенко // Успехи химии. -1975. – Т.44, Вып. 6. – С. 1028-1051.
70. Конденсированные тетразолы / В. Я. Починок, Л.Ф. Авраменко, Т.Ф. Григоренко, В.Н. Скопенко // Успехи химии. -1976. – Т.45, Вып. 3. – С. 354-371.
71. Колдобский, Г.И. Тетразолы /Г.И. Колдобский, В.А. Островский // Успехи химии. -1994. – Т.63, Вып.10. – С. 847-865.
72. Десенко, С.М. Дигидроазолопиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия / С.М. Десенко // Химия гетероциклических соединений. - 1995. - №2. - С. 147-159.
73. Орто-алкоксизамещенные халконы в реакции с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / М.С. Валова, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа. – Екатеринбург: УрО РАН. - 2010. - С. 61-69.
74. Халымбаджа, И.А. Синтез ^2H , ^{13}C , ^{15}N -меченных азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов и азоло[1,5-*a*]пиримидинов: автореф. дисс. ... канд. хим. н. : 02.00.03 / И.А. Халымбаджа; Ур. фед. ун-т. – Екатеринбург : Изд-во Ур. фед. ун-та, 2013. - 23 с.
75. Частично гидрированные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и их биологическая активность / В. В. Липсон, М. Г. Широбокова, Т.М. Каножицкая [и др.] // "Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды". - М.: - 2001. - С. 187.
76. Матвеева, А.А. Кристаллическая структура 9-(фуран-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,3,4] тетразоло[1,5*b*]-хиназолина / А.А. Матвеева, П.В. Решетов, А.П. Кривенько // Журнал структурной химии. - 2013. - № 3. - С. 588-590.

77. Матвеева, А.А. Синтез и строение региоизомерных азолохиназолинов и азолоцикланопиримидинов: : автореф. дисс... канд. хим. н. : 02.00.03 / А.А. Матвеева; СГУ им. Н.Г. Чернышевского – Саратов : Изд-во Сар. ун-та, 2013. - 17с.
78. Синтез и фармакологическая активность N-пиримидинил-сукцинаминовых кислот и сукцинимидов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 1994. - № 3. - С. 19-21.
79. Pat. 4822404 US, US Cl. 544/263. Sulfonamides derived from substituted 2-amino-1,2,4-triazolo[1,5-b]pyrimidines and compositions and methods of controlling undesired vegetation. CA. – 1975. – Vol. 83. – P. 91-102.
80. Бурштейн К.Я., Шорыгин П.П. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии. М.: Наука, 1989. С. 104.
81. Кривенько, А.П. Синтез и конфигурация 6-арилиден-2-фурфурилиденциклогексанонов/ А.П. Кривенько, А.А. Бугаев, А.Г. Голиков // Химия гетероциклических соединений. – 2005. - №2. - С. 191 -195.
82. Balaban, A.T. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry / A.T. Balaban, D. C. Oniciu, A.R.Katritzky // Chem. Rev. – **2004**. – 104. – P. 2777–2812.
83. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity / Ya.I. Sakhno, S.M. Desenko, S.V. Shishkina [at al.] // Tetrahedron. – 2008. - Vol. 64. - P. 11041-11049.
84. Chebanov, V. A. Switchable multicomponent heterocyclizations for diversity oriented synthesis / S.M. Desenko, V. A. Chebanov, S.V. Shishkina [at al.] // Diversity Oriented Synthesis. – 2014. – Vol. 1, I. 1. – P. 43-63.
85. Microwave-assisted chemoselective reaction: a divergent synthesis of pyrazolopyridine derivatives with different substituted patterns/ S.-L. Wang, Y.-P. Liu, B.-H. Xu // Tetrahedron. – 2011. - Vol. 67. - P. 9417-9425.

86. Microwave-assisted palladium mediated efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, pyrazolo[3,4-*b*]quinolines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines / K. Shekarrao, P.-P. Kaishap, V. Saddanapu [et al.] // RSC Adv. – 2014. Vol. 4. – P. 24001-24006.
87. Мызников, Л.В. Лекарственные препараты в ряду тетразолов / Л.В. Мызников, А. Грабалек, Г.И. Колдобский // Химия гетероциклических соединений. - 2007. - №1. - С. 3-13.
88. Кузнецов, Ю.И. Физико-химические аспекты защиты металлов ингибиторами коррозии класса азолов / Ю.И. Кузнецов, Л.П. Казаский // Успехи химии - 2008. – Т.77., Вып. 3. – С. 227-241.
89. Однореакторный синтез изомерных триазолоцикланопиримидинов/ А.А. Матвеева, А.А. Матикенова, А.А. Аниськов, А.П. Кривенько. // Журнал органической химии -2015. –Т.51, №3. – С. 394-396.
90. Синтез, пути образования и изомеризация тетразолохиназолинов / Матвеева А.А., Борисова М.Ю., Бойко В.С., Кривенько А. П. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2013. - Т. 4. - С. 24-27.
91. Трехкомпонентный синтез тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆-C₈ / А.А. Матвеева, Н.О. Борисова, Н.В. Поплевина, А.П. Кривенько // Химия гетероциклических соединений. - 2012. - №12. - С. 2000-2002.
92. Химия кросс-сопряженных диенонов / Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В. // Успехи химии. - 2008. – Т. 77, №8. - С. 707-729.
93. Варшаломидзе, И. Э. Первый пример взаимодействия несимметричных диеноновых производных циклогексана с 3-амино-1,2,4-триазолом. Образование изомерных октагидротриазолохиназолинов/ И. Э. Варшаломидзе, А. Г. Голиков, А. П. Кривенько // Химия гетероциклических соединений. - 2009. - №8. - С.1269-1271.

94. Кривенько, А.П. Спектральные характеристики диеноновых производных циклогексана, гексагидроиндазолов и триазолохиназолов / А.П. Кривенько, Ю.А. Фомина, И.Э. Варшаломидзе // Определение строения карбо- и гетероциклических соединений спектральными методами/ А.А. Аниськов, И.Э. Варшаломидзе, А.Г. Голиков [и др.]. // Саратов: ИЦ «НАУКА». – 2010. - С. 284.
95. Стереостроение полизамещенных гексагидроиндазолов /Голиков А.Г., Бугаев А.А., Кривенько А.П., Солодовников С.Ф. // Хим. и хим. техн. – 2005. - Т. 48. - Вып. 9. - С. 44-48.
96. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса pass online/ Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова и др.// Химия гетероциклических соединений. - 2014. - №3. - С.483-499.
97. Зайцев, А.А. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния / А.А. Зайцев, О.И. Карпов, С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. - 2003. - Т. 48, № 6. - С. 20-26.
98. Падейская, Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // Инфекции и антимикробная терапия.- 2004. - Т.6. - № 1. - С. 1.
99. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04 / Под ред. Акоповой Н.Е., Глазковой М.Ф., Кучуровой Л.С., Максаковой Е.И. М.: Изд-во Федерального центра Госсанэпиднадзора Минздрава РФ. - 2004. - 91 с.
100. Direct and indirect inactivation of *Microcystis aeruginosa* by UV-radiation / M.Z.Alam, M.Otaki, H.Furumai, S.Ohgaki // Water Res. -2001. - № 35. - P. 1008-1014.
101. Growth inhibition of cyanobacteria by ultrasonic radiation: laboratory and enclosure studies / Ahn C.Y., Park M.H., Joung S.H., Kim H.S. [at al.] // Environmental Science and Technology. - 2003. - № 37. - P. 3031-3037.

102. Микроводоросль *Dunaliella salina* Teod. как тест-объект определения токсичности наноматериалов / Богатырёв В.А., Голубев А.А., Прилепский А.Ю., Пылаев Т.Е. и др. // Материалы Международной междисциплинарной научной конференции «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», Новый Свет. Киев. - 2013.- 373с.
103. Флорианович Г. М. Механизм активного растворения металлов группы железа // Итоги науки и техники. Коррозия и защита от коррозии. М. : ВИНТИ, 1978. - Т. 6. - С. 136–176.
104. Решетников, С. М. Ингибиторы кислотной коррозии металлов. / С. М.Решетников. Ленинград : Химия. Ленингр. отд-е. - 1986. - 144 с.
105. Кичигин, В. И. Импеданс реакции выделения водорода на железном электроде в растворах серной кислоты. Чистые растворы H_2SO_4 / В. И.Кичигин, И. Н. Шерстобитова, В. В. Кузнецов // Электрохимия. - 1976. - Т. 12.- № 2. - С. 249–255.
106. Кичигин, В. И. Импеданс реакции выделения водорода на железном электроде в растворах серной кислоты / В. И.Кичигин, И. Н. Шерстобитова, В. В. Кузнецов // Электрохимия. - 1976. - Т. 12, № 5. - С. 828–831.

ПРИЛОЖЕНИЕ

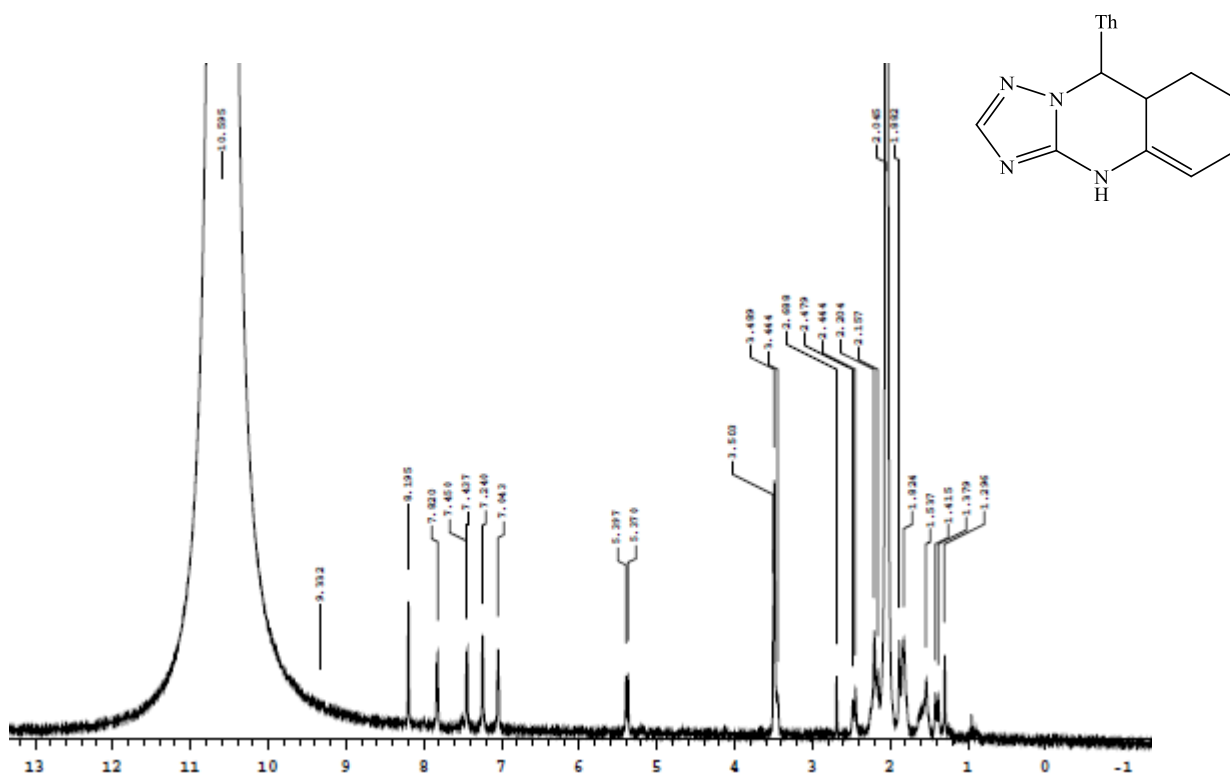


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 9-(тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[5,1-б]-циклогекс-4а-ен-4,6,7,8,8а,9-гексагидрохиназолин (16) (Varian 400, CD_3COOD)

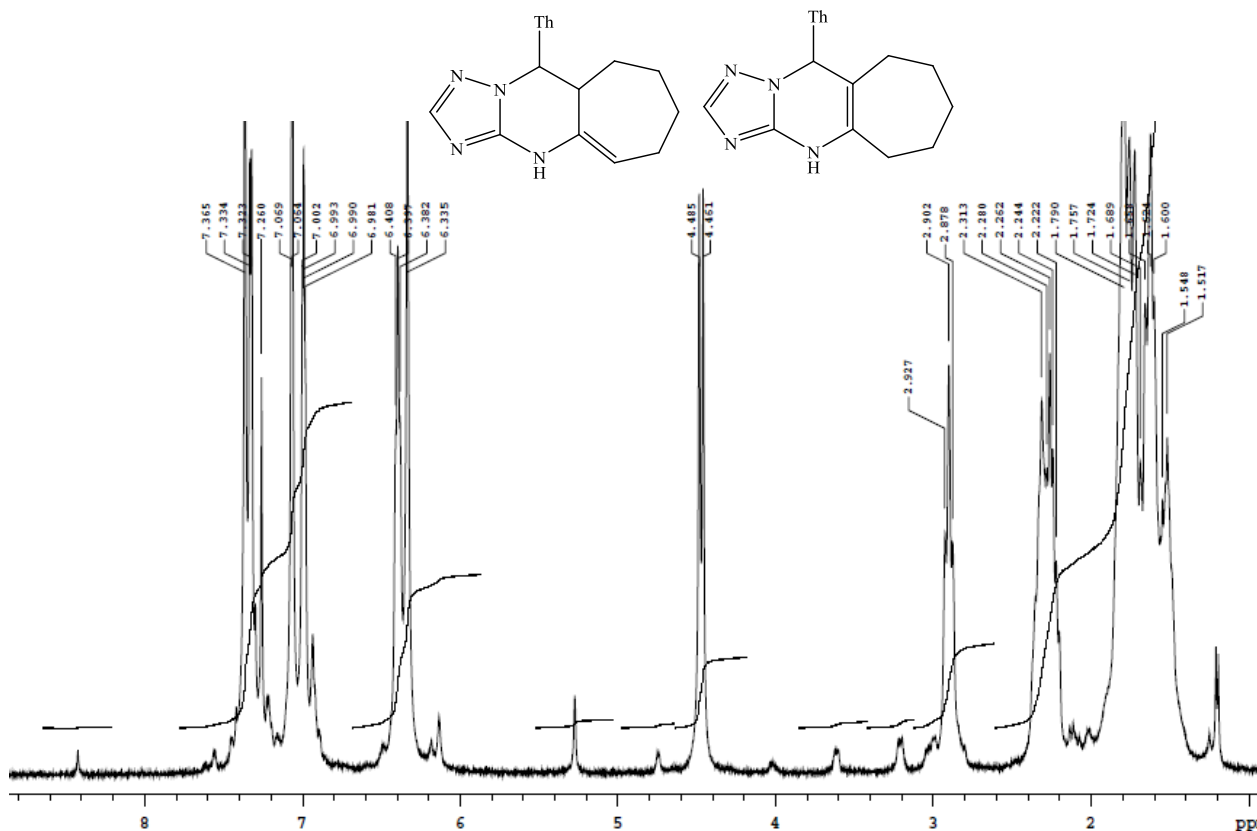


Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 10-(тиофен-2-ил) [1,2,4]триазоло-[1,5-а]циклопент-4,10-дигидропиримидина (2а) и 10-(тиофен-2-ил) [1,2,4]-триазоло[1,5-а]циклопент-4а,5-ен[d]-4,10-дигидропиримидина (26) (Varian 400, CDCl_3)

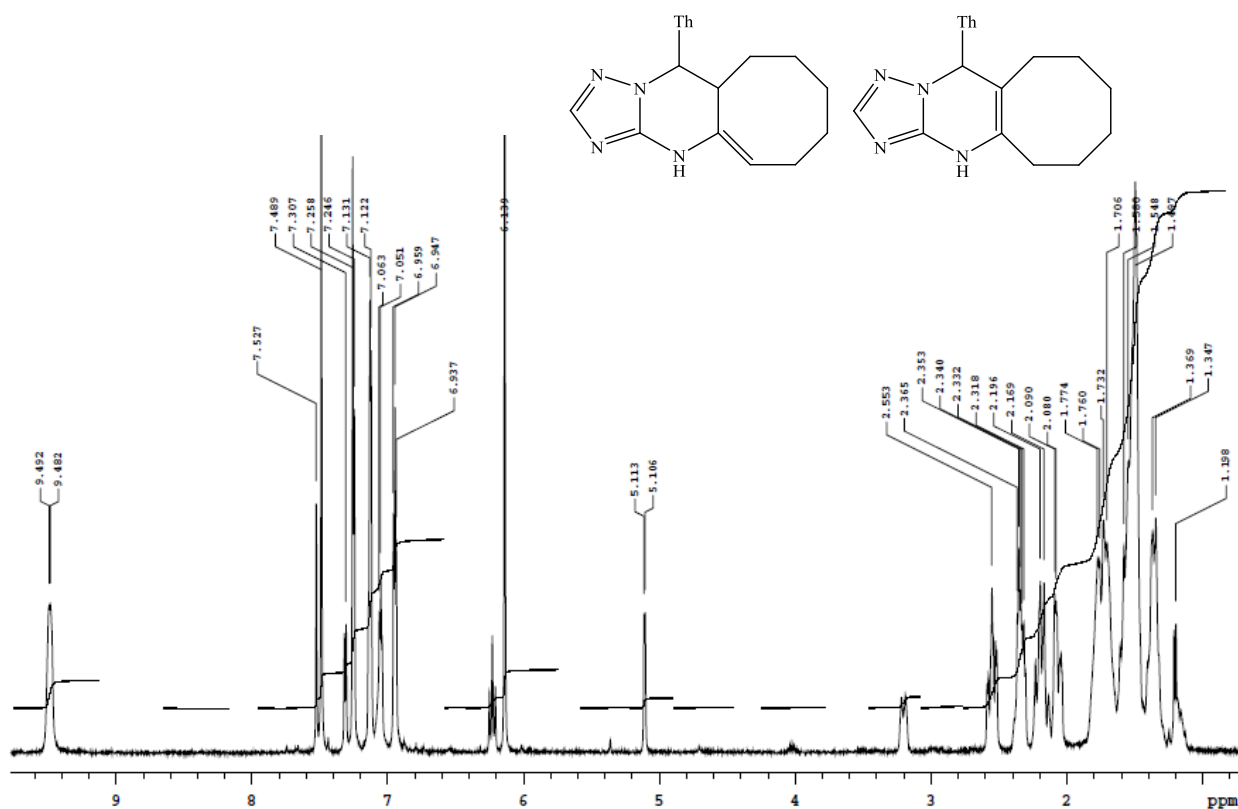


Рис. 3. ЯМР ^1H спектр 11-(тиофен-2-ил) [1,2,4]триазолоциклоокта[d][5,1-а]-4,11-дигидропиримидина (3а) и 11-(тиофен-2-ил) [1,2,4]циклоокта-4а,5-ен[d]-4,11-триазоло[5,1-а]-дигидропиримидина (3б) (Varian 400, CDCl_3)

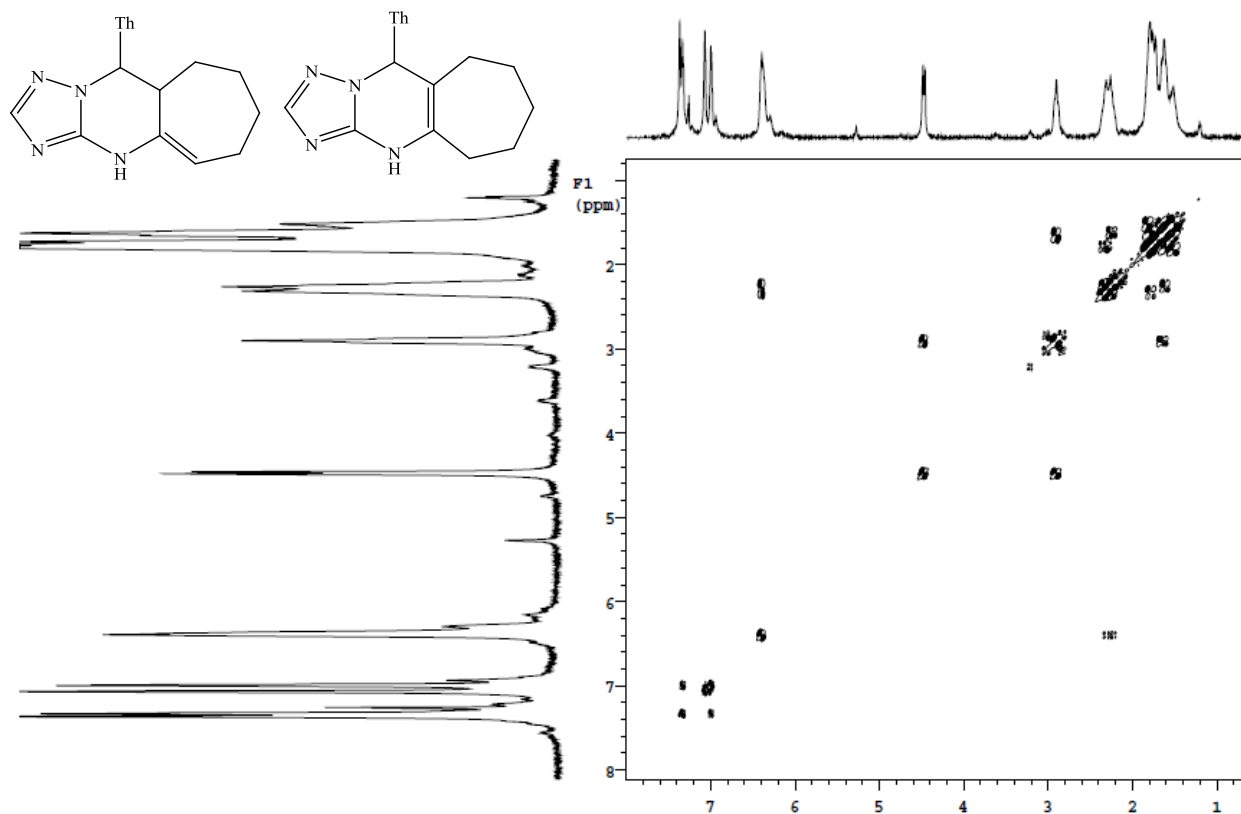


Рис. 4. ЯМР ^1H - ^1H COSY спектр 10-(тиофен-2-ил) [1,2,4]триазоло-[1,5-а]циклогепт[d]-4,10-дигидропиримидина (2а) и 10-(тиофен-2-ил) [1,2,4]триазоло[1,5-а]циклогепт-4а,5-ен[d]-4,10-дигидропиримидина (2б) (Varian 400, CDCl_3)

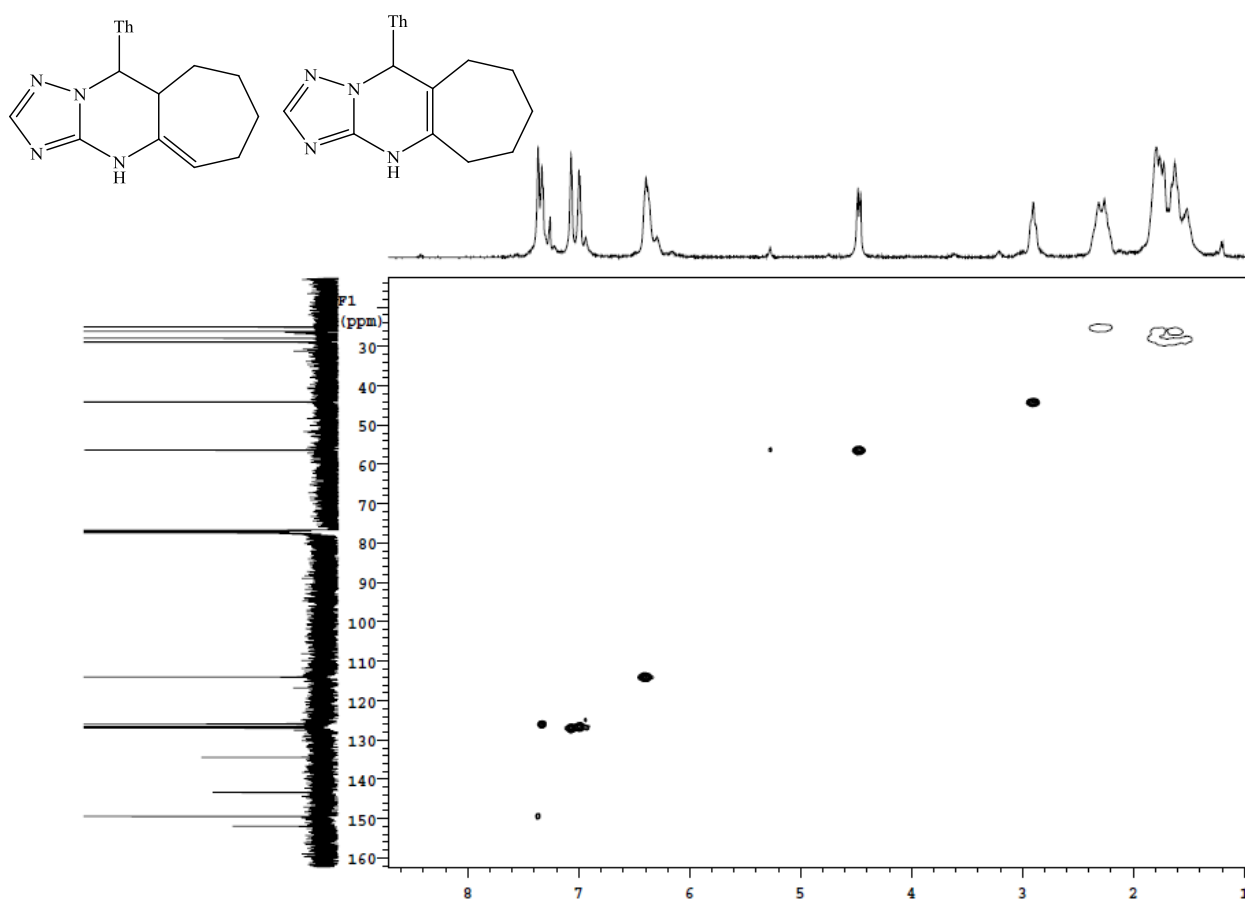


Рис. 5. ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC спектр 10-(тиофен-2-ил)циклогепта[d][1,2,4]триазоло-[1,5-а]-4,10-дигидропиримидина (2а) и 10-(тиофен-2-ил)циклогепт-4а,5-ен[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]-4,10-дигидропиримидина (2б) (Varian 400, CDCl_3)

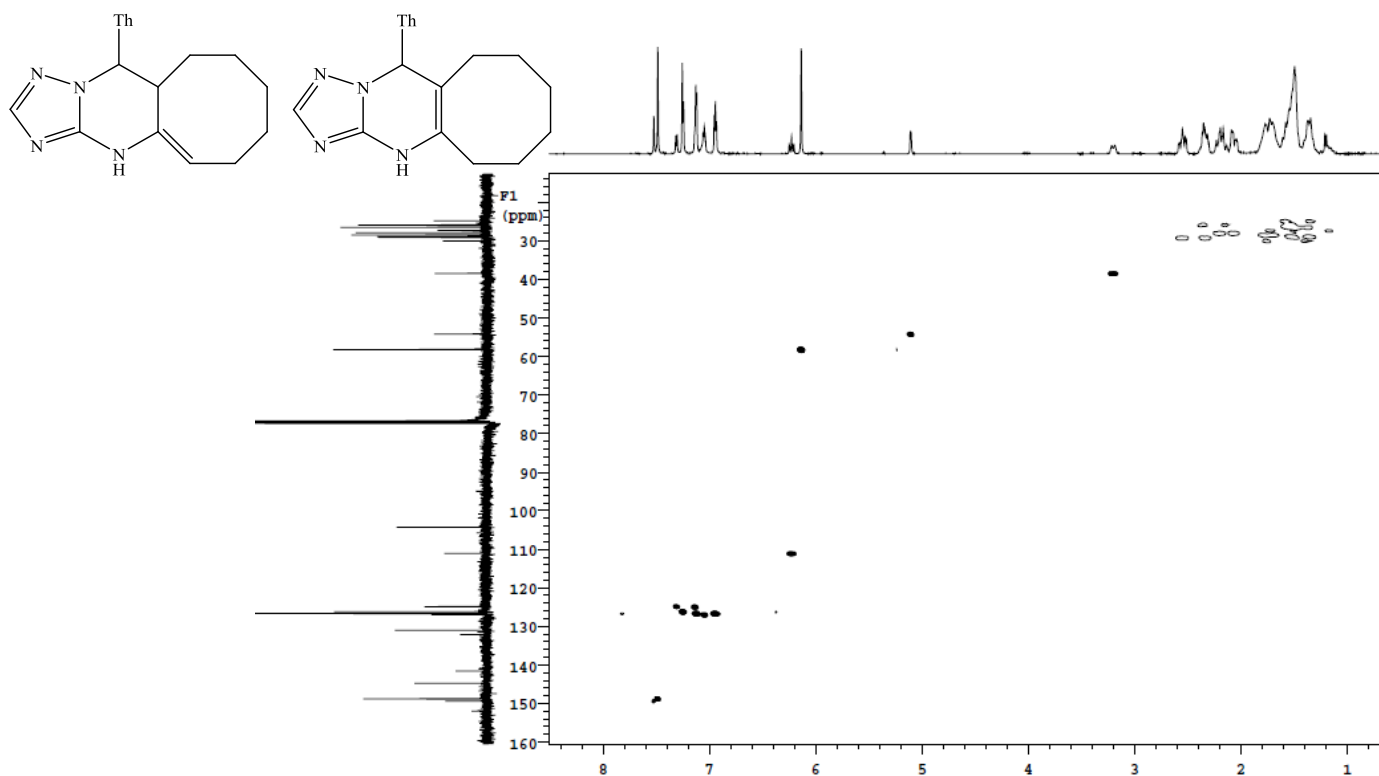


Рис. 6. ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC спектр 11-(тиофен-2-ил)циклогепта[d][1,2,4]триазоло-[1,5-а]-4,11-дигидропиримидина (3а) и 11-(тиофен-2-ил)циклогепт-4а,5-ен[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]-4,11-дигидропиримидина (3б) (Varian 400, CDCl_3)

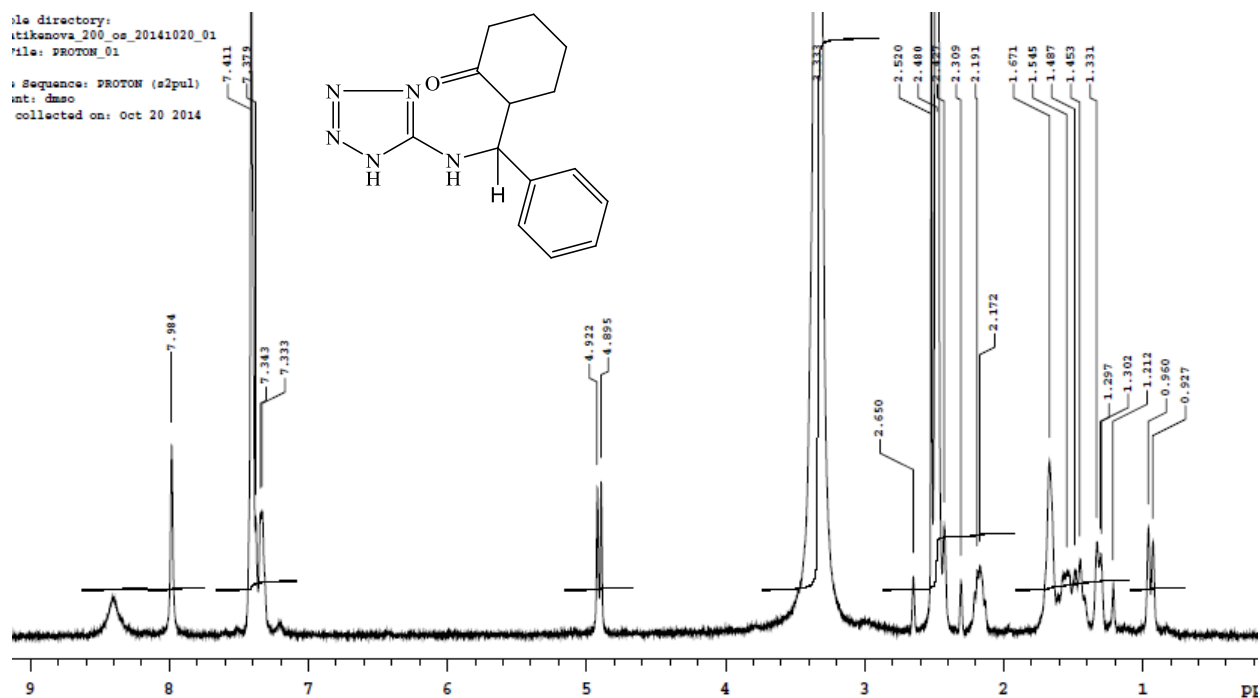


Рис.7. ЯМР ^1H спектр 2((1H-тетразолил-5-амино)(фенилметил)циклогексанона (13). (Varian 400, DMSO- d_6)

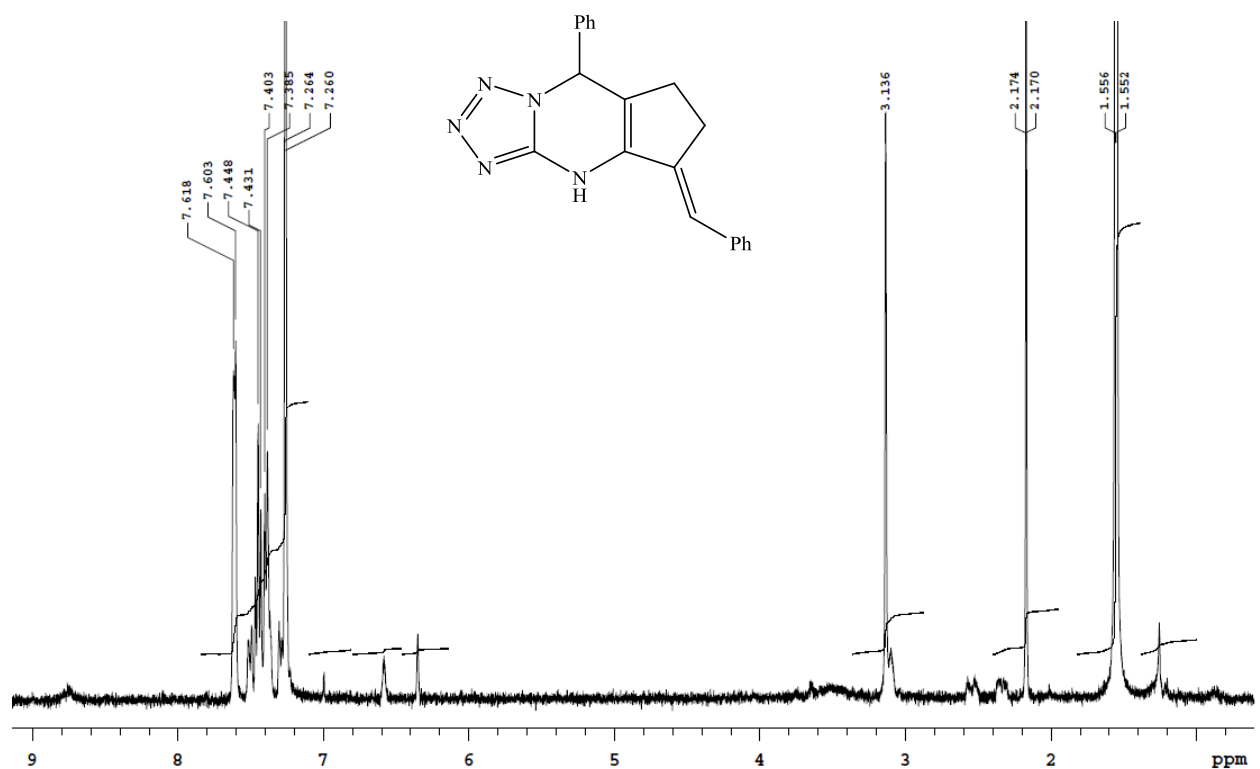


Рис.8 ЯМР ^1H спектр 5-бензилиден-8-фенилтетразоло[1,5-a]циклопента[d]-4,8-дигидропириимидина (14) . (Varian 400, CDCl_3)

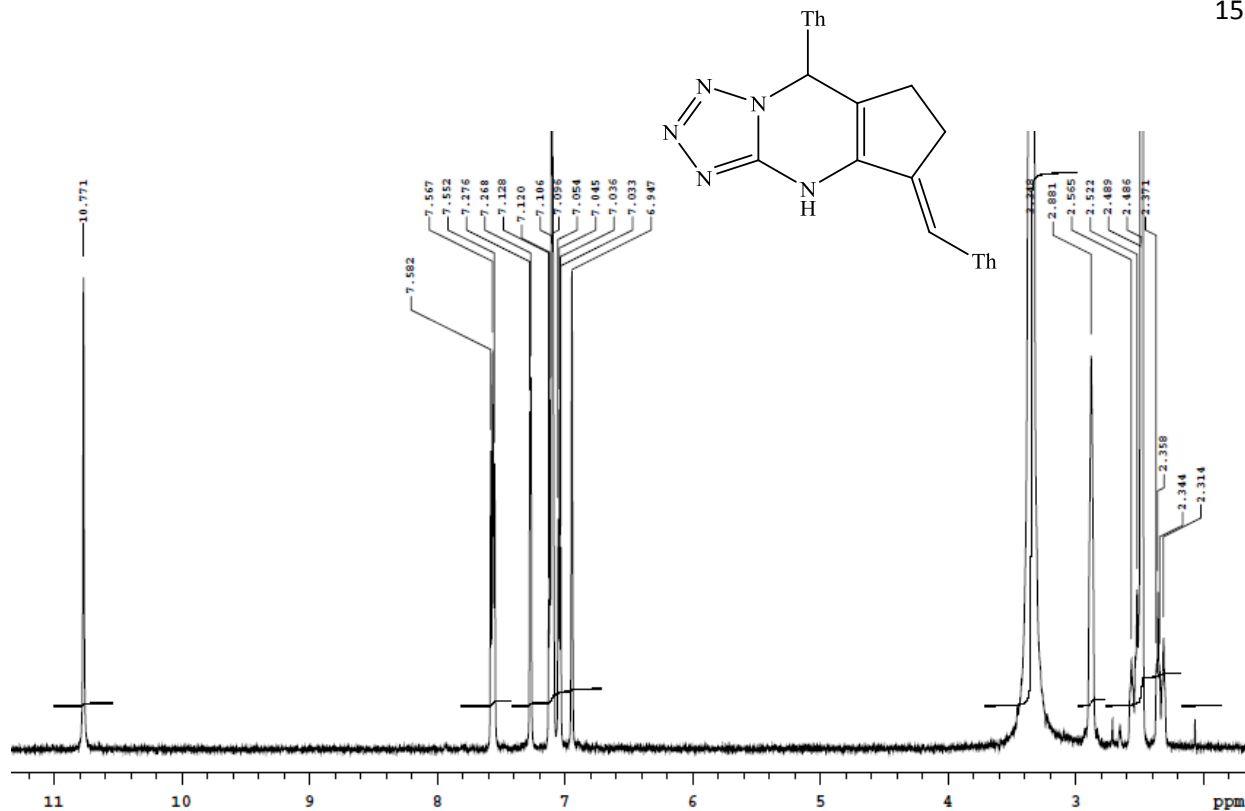


Рис.9 ЯМР ¹H спектр 5-тиенилметилен-8-(тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-а]циклопента[d]-4,8-дигидропиримидина (16). (Varian 400, DMSO-d₆)

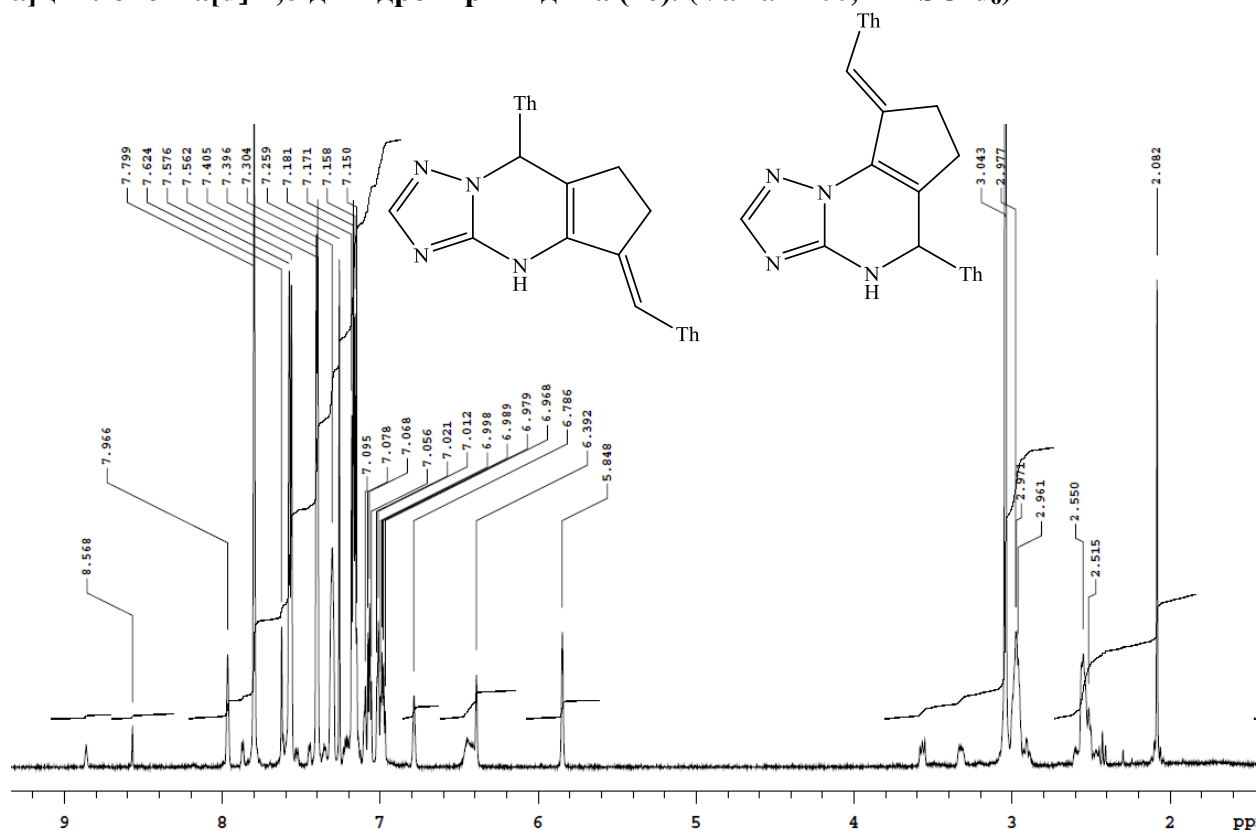


Рис.10 ЯМР ¹H спектр 5-тиенилметилен-8-(тиофен-2-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента[d]-4,8-дигидропиримидина (17a) и 5-(тиофен-2-ил)-8-тиенилметилен[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопента-4,5-дигидропиримидина (17b). (Varian 400, CDCl₃)

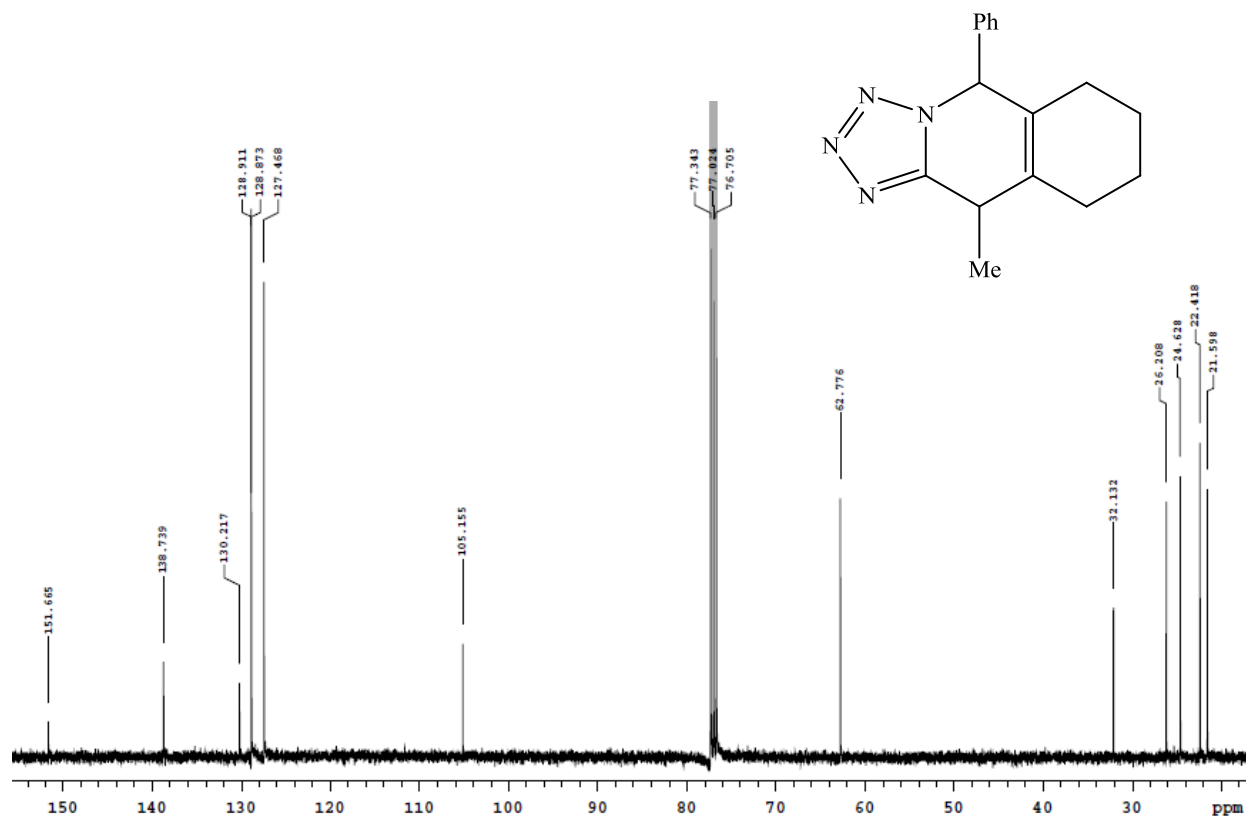


Рис.11 ЯМР ^{13}C спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (22). (Varian 400, CDCl_3)

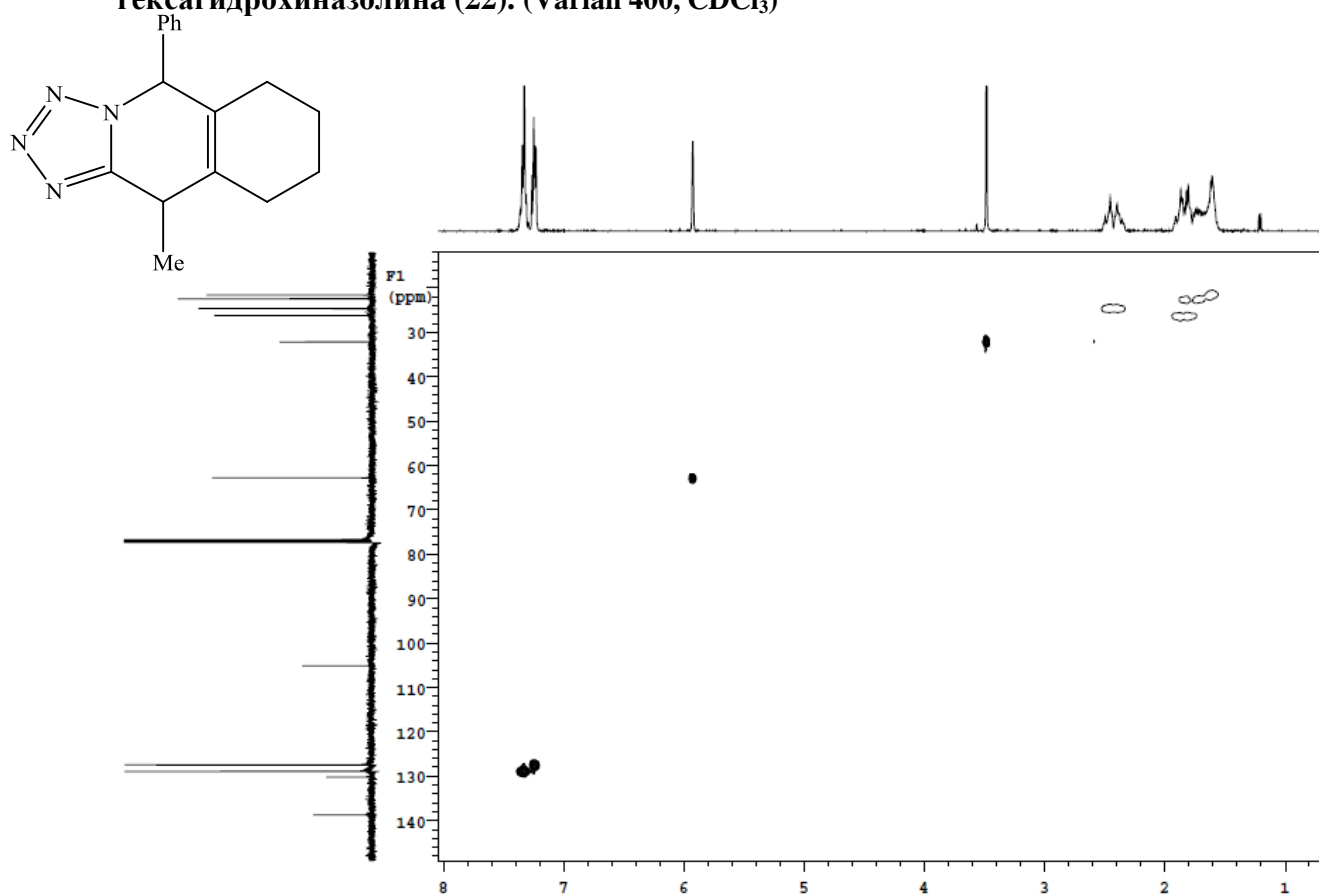


Рис.12 ЯМР HSQC ^1H - ^{13}C спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (22). (Varian 400, CDCl_3)

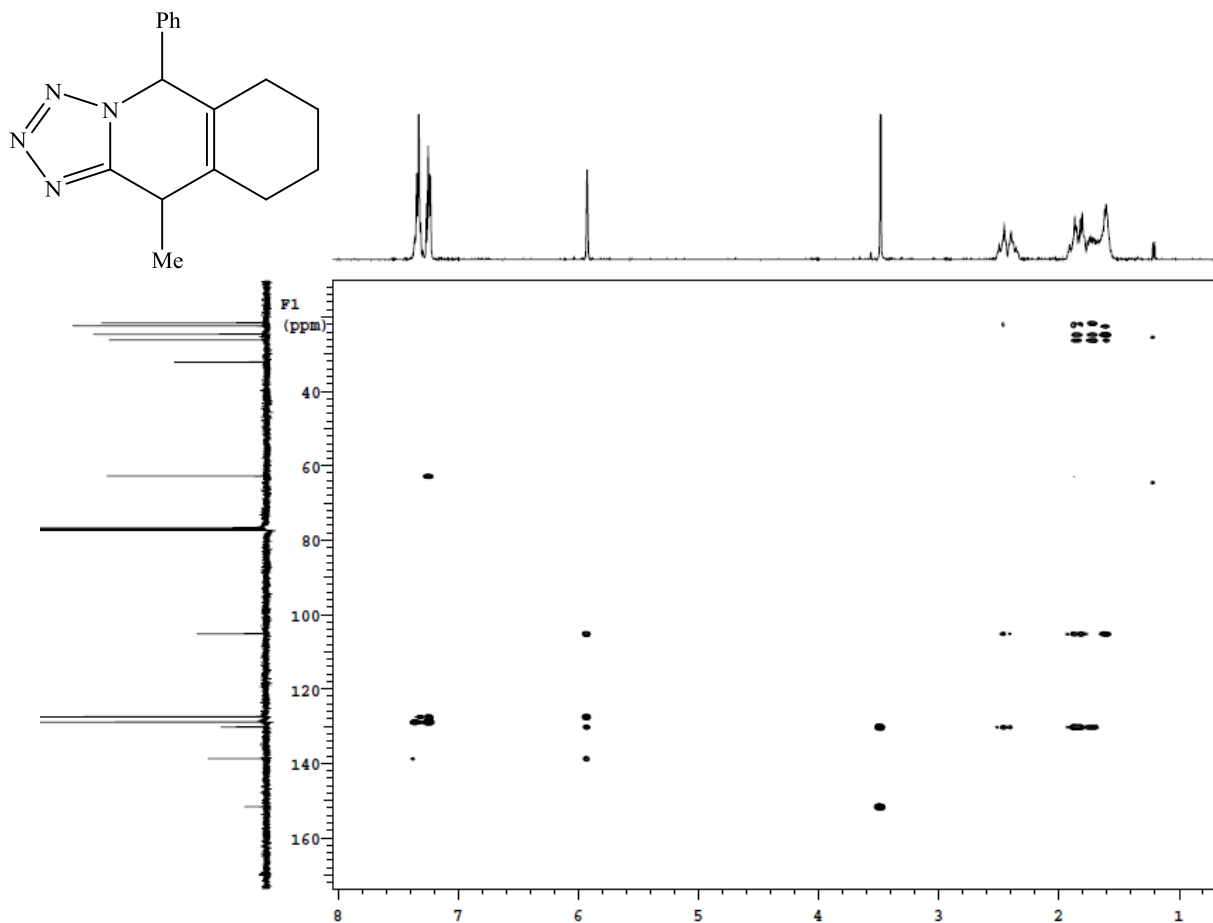


Рис.13 ЯМР НМВС ^1H - ^{13}C спектр 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназина (22). (Varian 400, CDCl_3)

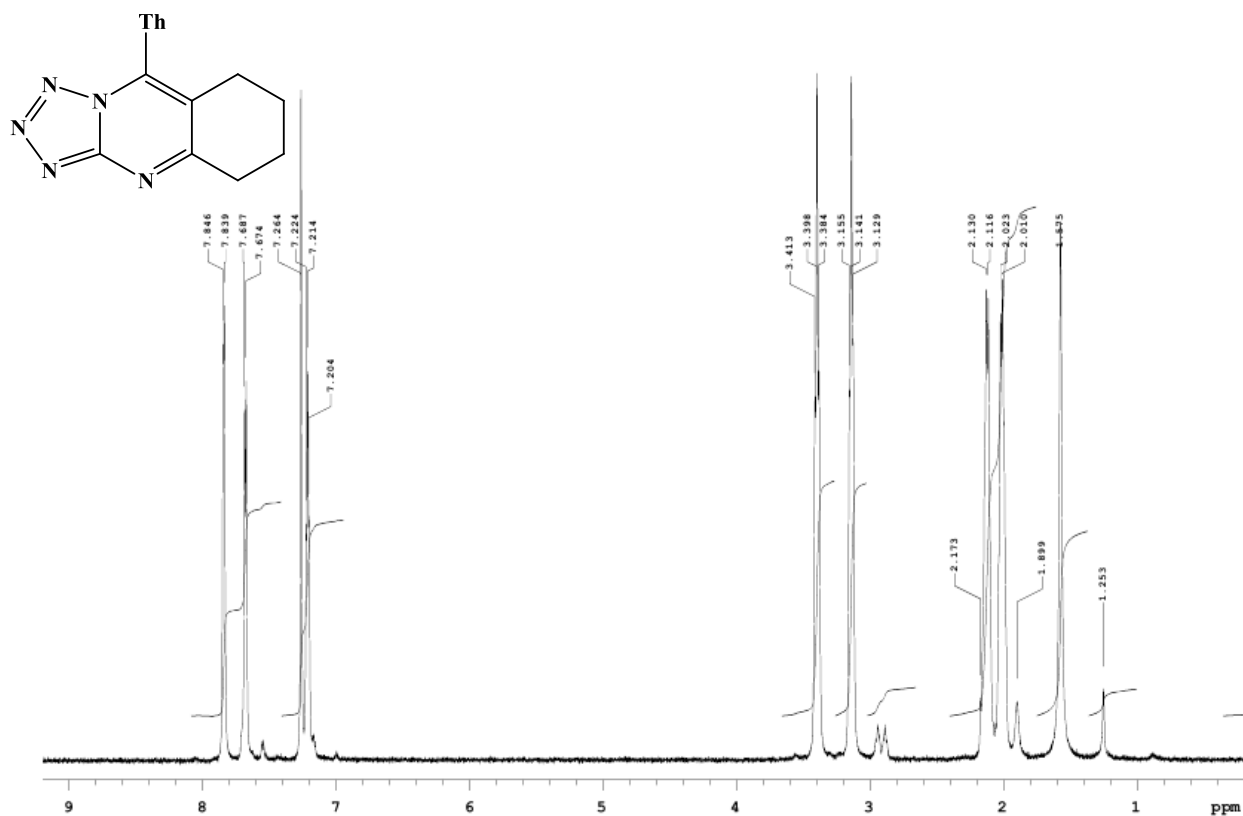


Рис.14. ЯМР ^1H спектр 9-(тиофен-2-ил) тетразоло [5,1-*b*]-4,5,6,7,8-тетрагидро х иназолин (32) (Varian 400, CDCl_3)

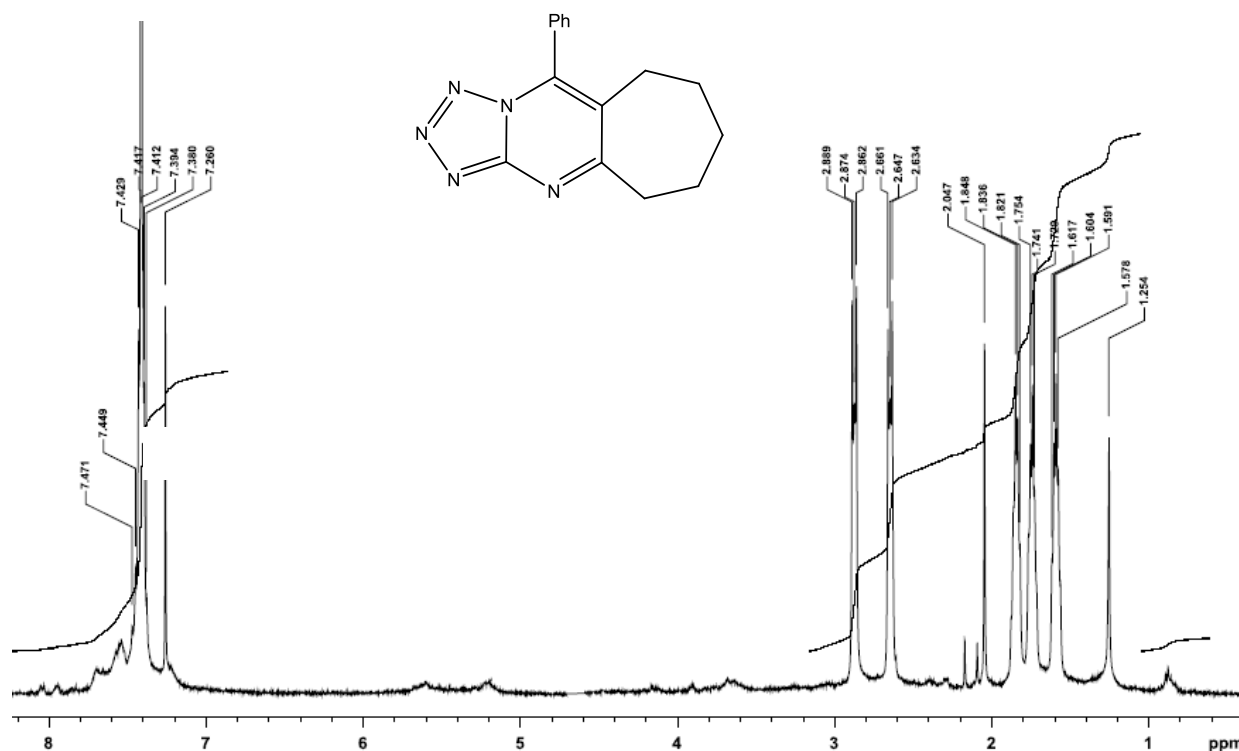


Рис. 15 ЯМР ¹H спектр 10-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидина (30) (Varian 400, CDCl₃)

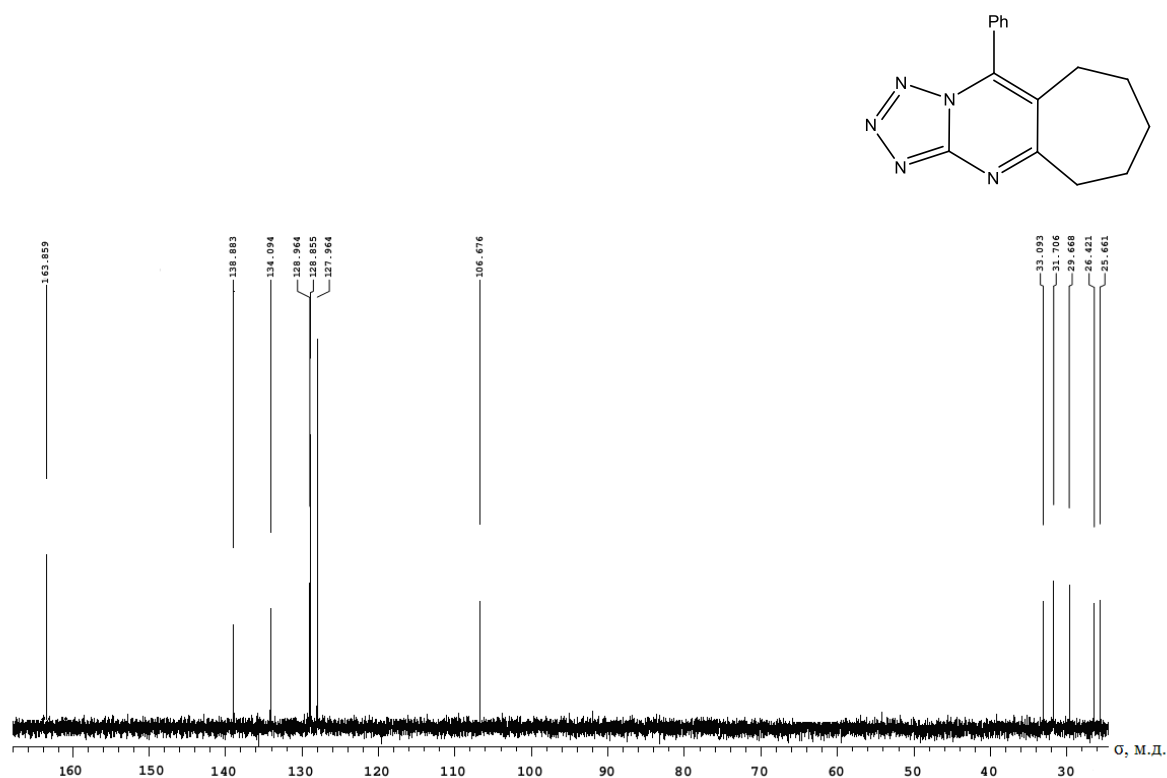


Рис. 16 ЯМР ¹³C спектр 10-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидина (30) (Varian 400, CDCl₃)

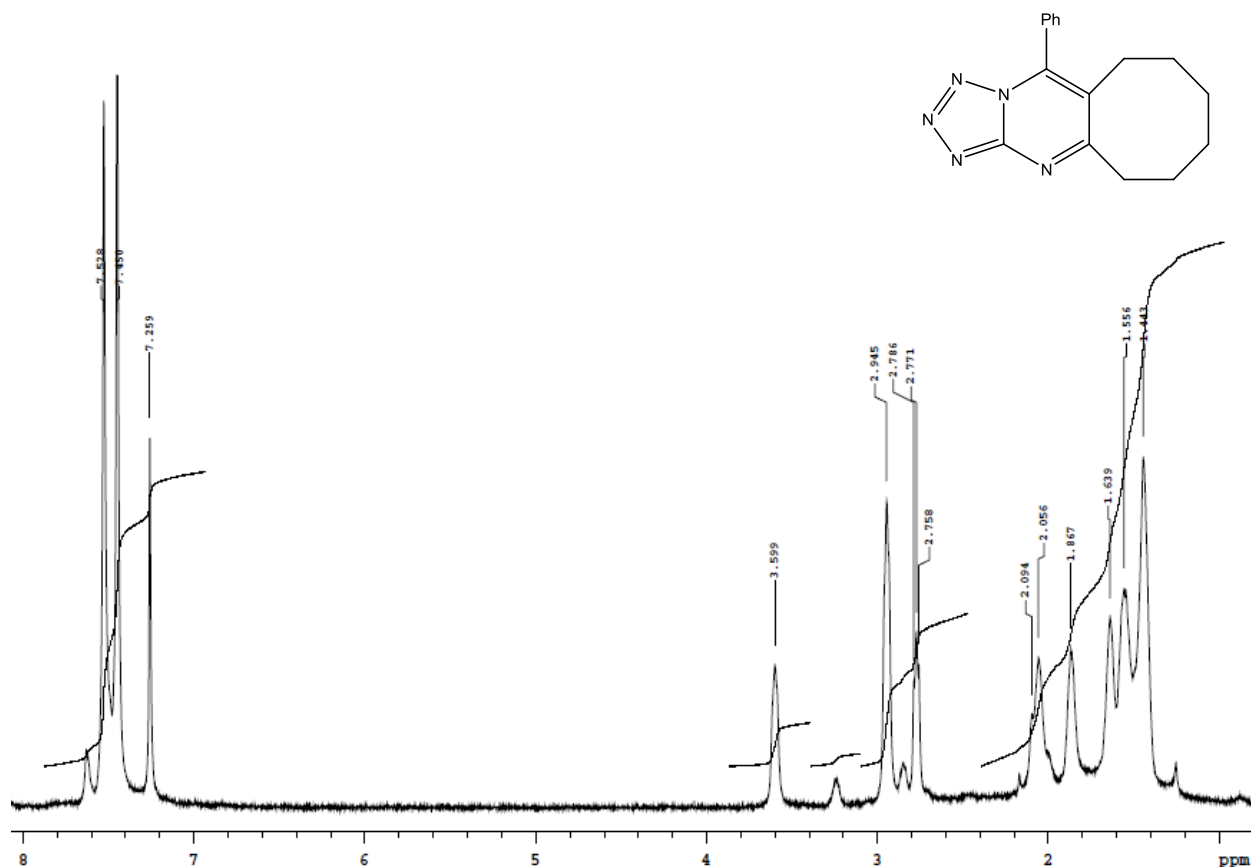


Рис.17 ЯМР ¹H спектр 11-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]пиримидина (31) (Varian 400, CDCl₃)

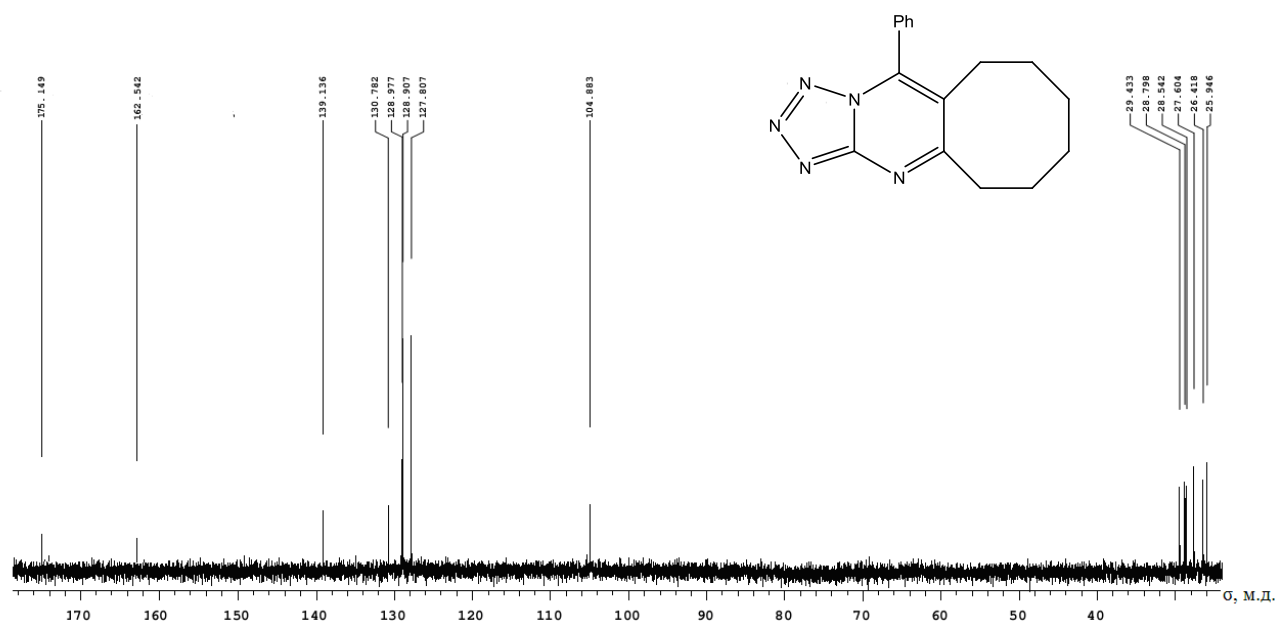


Рис. 18 ЯМР ¹³C спектр 10-фенилтетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидина (31) (Varian 400, CDCl₃)

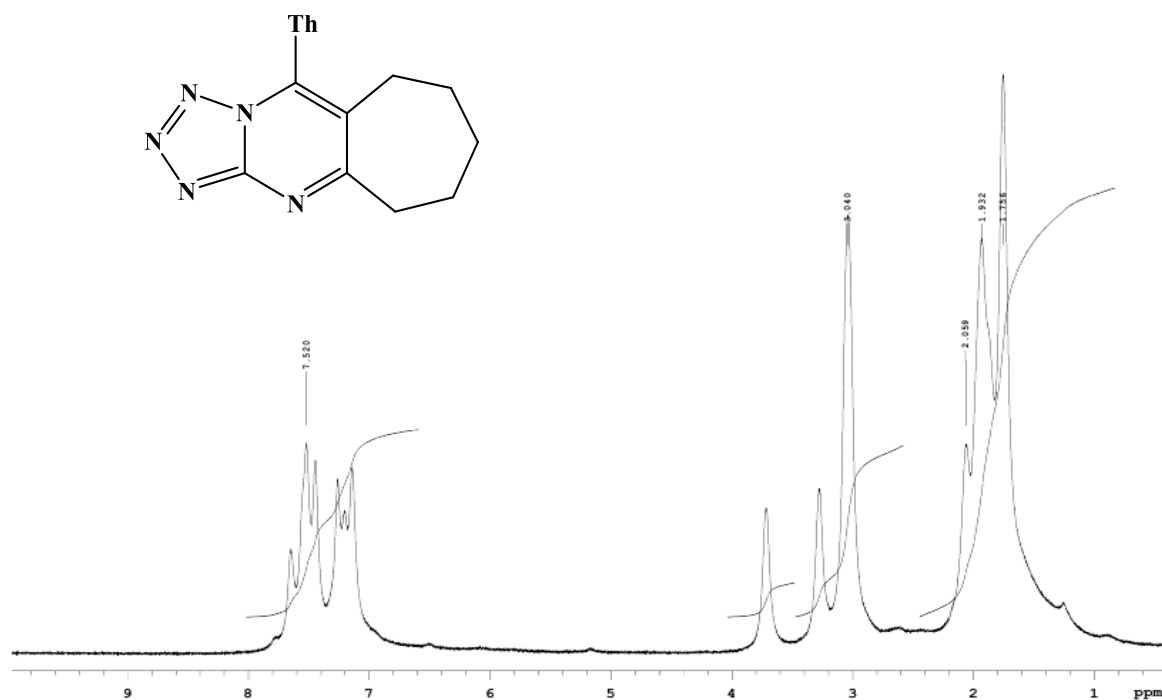


Рис.19 ЯМР ^1H спектр 10-(Тиофен-2-ил)тетразоло[1,5-*b*]циклогепта[*d*]пиримидин (33) (Varian 400, CDCl_3)

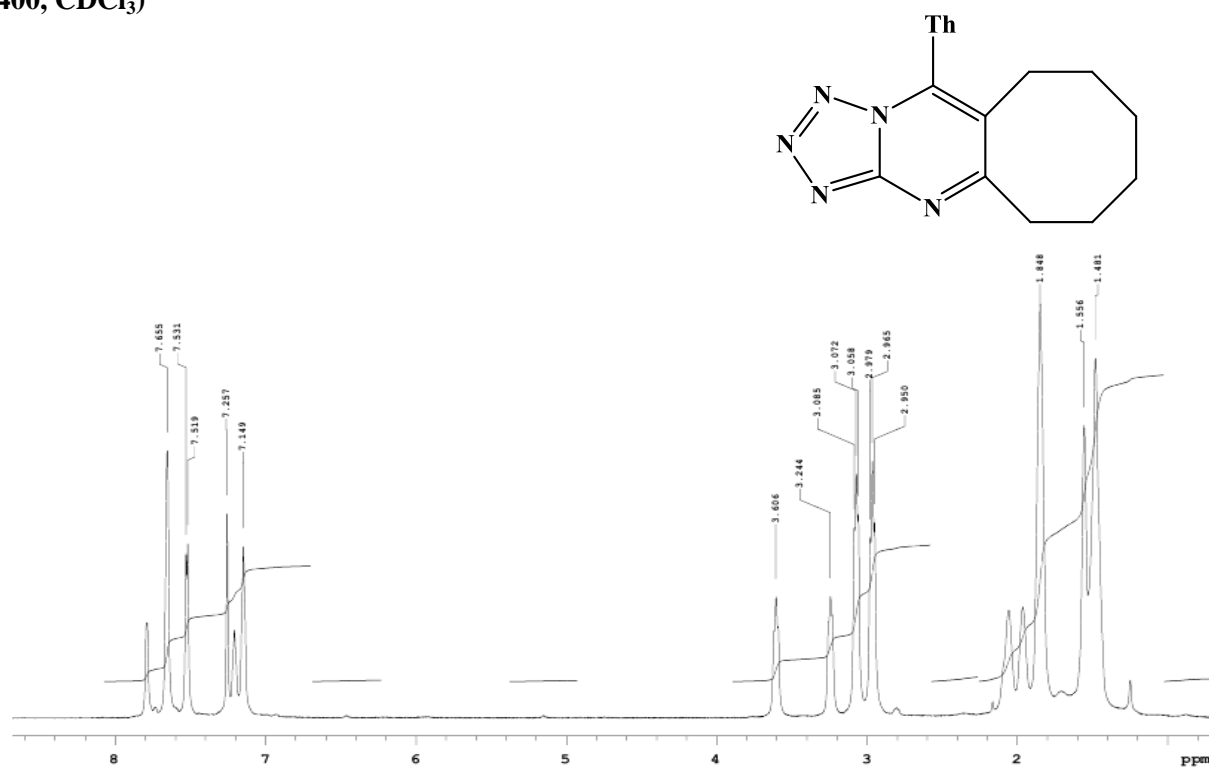


Рис.20 ЯМР ^1H спектр 11-тиенилтетразоло[1,5-*b*]циклоокта[*d*]пиримидина (34) (Varian 400, CDCl_3)

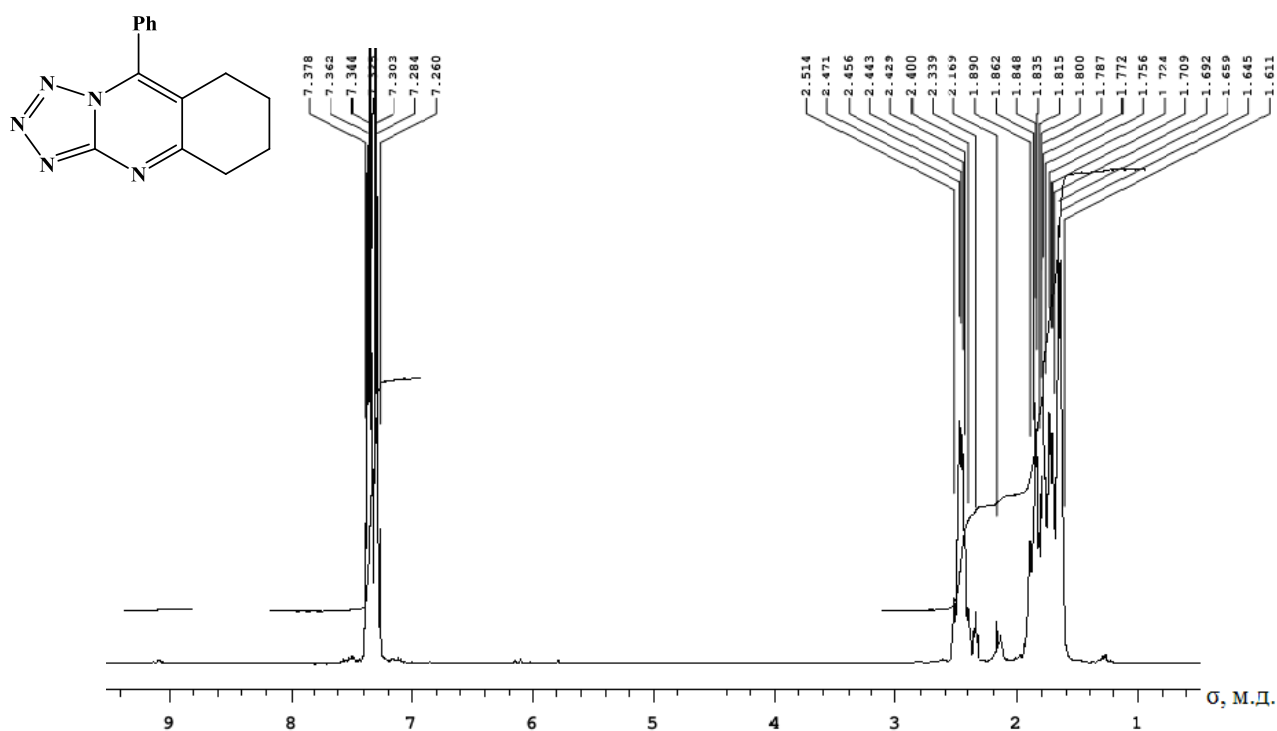


Рис.21 ЯМР ¹H спектр 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (29). (Varian 400, CDCl₃)

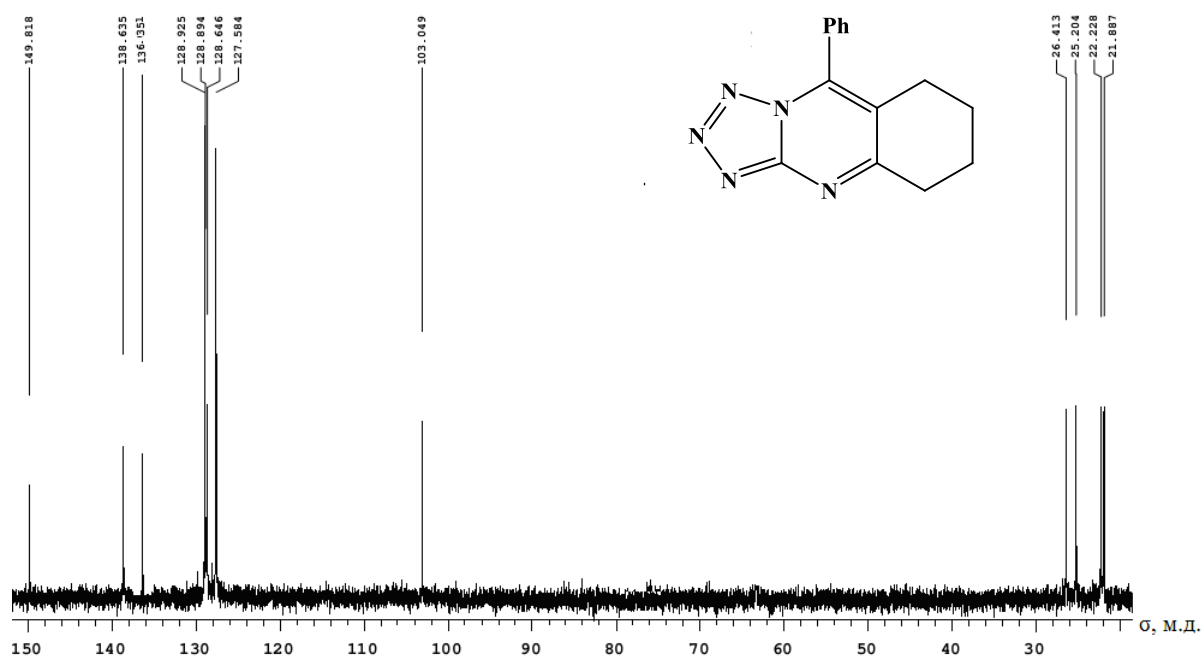
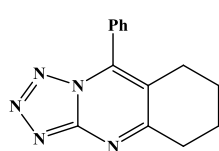


Рис.22 ЯМР ¹³C спектр 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (29) (Varian 400, CDCl₃)



ν, cm^{-1}
 2882, 2952 (ν, CH_2)
 1672 ($\nu, \text{C}=\text{C}$)
 1617 ($\nu, \text{C}=\text{N}$)
 1418 ($\nu, \text{N}=\text{N}$)

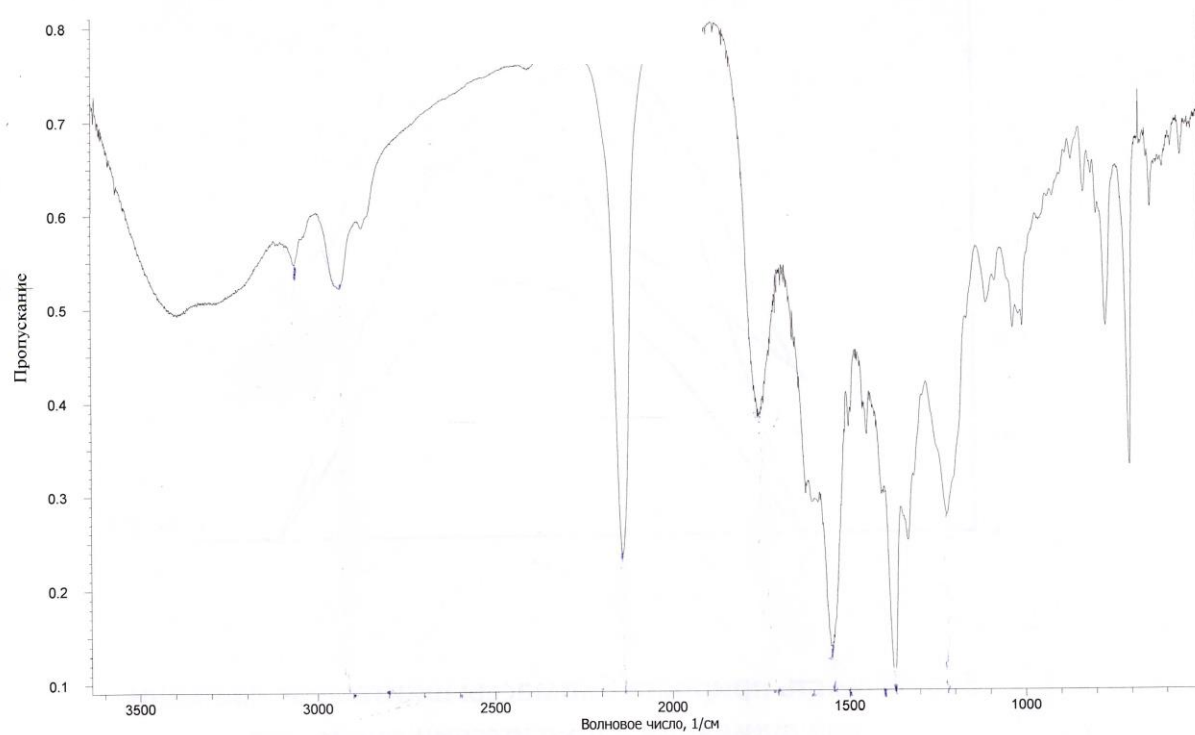


Рис.23 ИК спектр 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (29) (KBr)

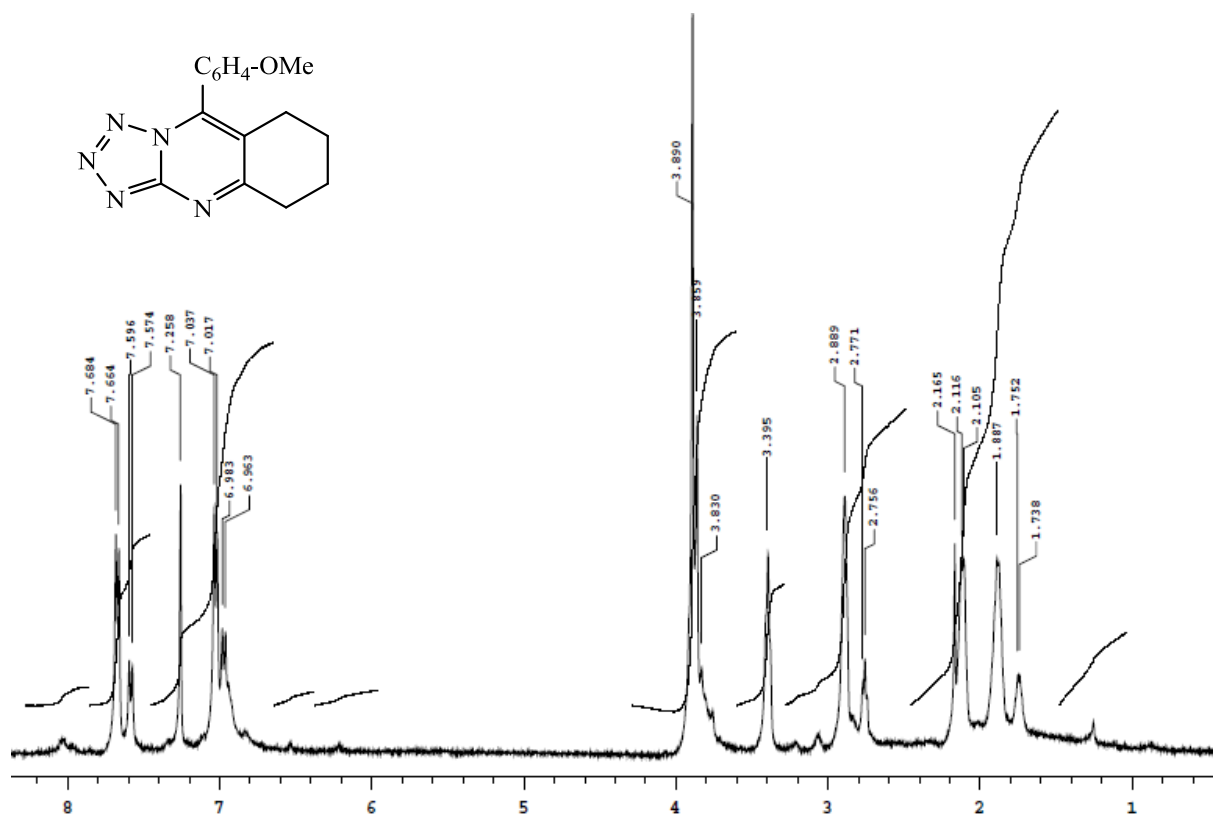


Рис. 24. ЯМР ¹H спектр 9-(4-метоксифенил)тетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (36). (Varian 400, CDCl₃)

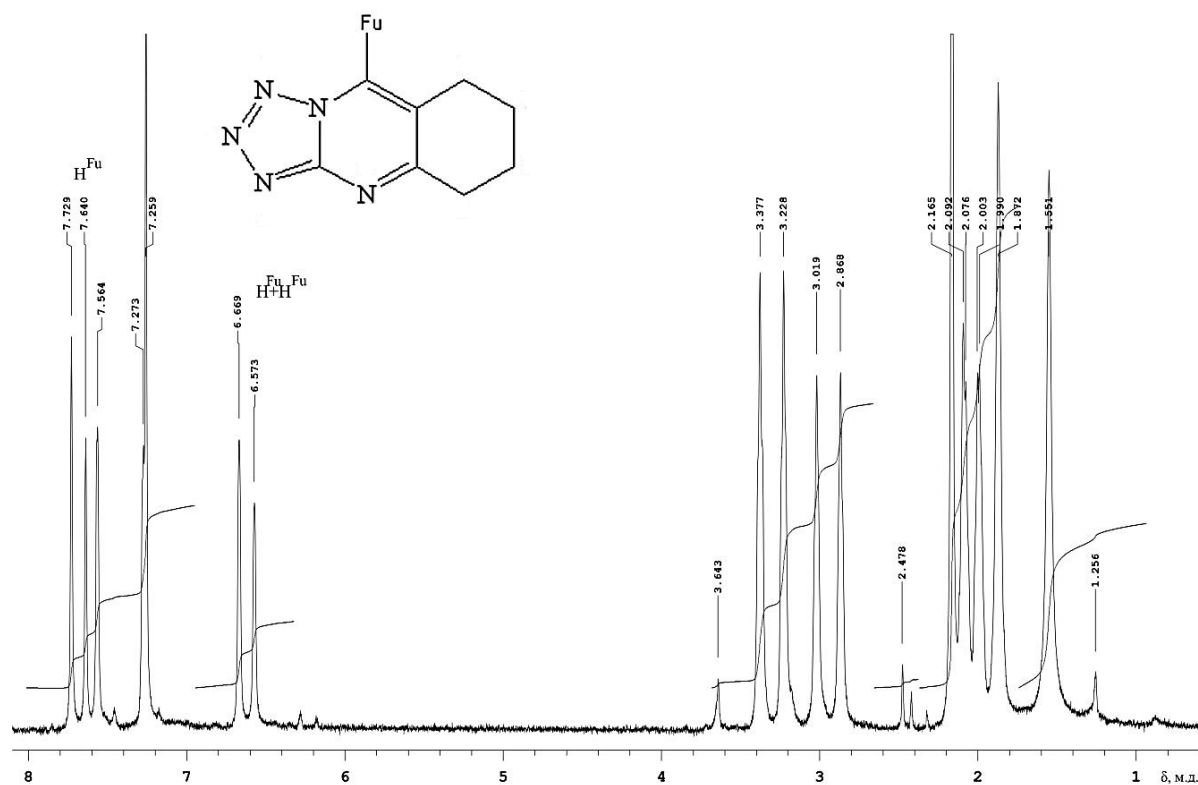


Рис. 25. ЯМР ¹H спектр 9-фурилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (35). (Varian 400, CDCl₃)